

Oscar Julián Perdomo Charry

**MODELAGEM MATEMÁTICA E AVALIAÇÃO DE
NOVOS PARÂMETROS PARA ESTUDO DO EFEITO DE
FÁRMACOS NA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR EM
INDIVÍDUOS COM DIABETES**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Engenharia
Elétrica da Universidade Federal de
Santa Catarina para a obtenção do
Grau de Mestre em Engenharia
Elétrica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz
Brum Marques.

Florianópolis
2012

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Perdomo Charry, Oscar Julián

MODELAGEM MATEMÁTICA E AVALIAÇÃO DE NOVOS PARÂMETROS
PARA ESTUDO DO EFEITO DE FÁRMACOS NA REPOLARIZAÇÃO
VENTRICULAR EM INDIVÍDUOS COM DIABETES [dissertação] /
Oscar Julián Perdomo Charry ; orientador, Jefferson Luiz
Brum Marques - Florianópolis, SC, 2012.

110 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica.

Inclui referências

1. Engenharia Elétrica. 2. Repolarização Ventricular. 3.
Modelagem Matemática. 4. Hipoglicemia. 5. Instrumentação
Biomédica. I. Brum Marques, Jefferson Luiz. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Engenharia Elétrica. III. Título.

Oscar Julián Perdomo Charry

**MODELAGEM MATEMÁTICA E AVALIAÇÃO DE
NOVOS PARÂMETROS PARA ESTUDO DO EFEITO DE
FÁRMACOS NA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR EM
INDIVÍDUOS COM DIABETES**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre” e aprovada em sua forma final pelo Programa de Engenharia Elétrica.

Florianópolis, 09 de Novembro de 2012.

Prof. Patrick Kuo-Peng, Dr.

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Elétrica

Banca Examinadora:

Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, PhD.

Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Euler de Vilhena Garcia, Dr.

Universidade de Brasília

Prof^a. Daniela Ota Hissayasu Suzuki, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. José Marino Neto, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Graças a Deus por todas as bênçãos, por sempre rodear a minha vida com pessoas especiais e por tornar possível a realização deste projeto.

A toda minha família em especial aos meus pais Álvaro e Isabel, meus irmãos Kike e Cesar, pelo seu amor e apoio incondicionais.

À Laura, a mulher de minha vida, por seu amor incondicional, por todas as sábias palavras, os belos sorrisos e, sobretudo por ser minha luz, meu guia através do caminho...

A minha família brasileira em especial ao meu pai brasileiro Valmir Martins (RIP), a todos meus amigos na Colômbia, meus amigos de mestrado e meus amigos colombianos em Florianópolis.

Ao meu orientador e amigo Jefferson, pelos conselhos e ajuda em toda a pesquisa.

A CNPq, pelo financiamento destes anos de estudo e pesquisa.

“Destiny is the bridge you build to the one you love. That’s why you are my destiny!”

(My sassy girl, 2008)

“The brick walls are there for a reason. The brick walls are not there to keep us out. The brick walls are there to give us a chance to show how badly we want something. Because the brick walls are there to stop the people who don’t want it badly enough. They’re there to stop the other people.”

(Randy Pausch, The Last Lecture, 2007)

“Complaining does not work as a strategy. We all have finite time and energy. Any time we spend whining is unlikely to help us achieve our goals. And it won't make us happier.”

(Randy Pausch, The Last Lecture, 2007)

RESUMO

Esta pesquisa apresenta uma metodologia completa para a modelagem matemática de sinais de vetocardiogramas (VCG's) de indivíduos com diabetes ao longo de três estudos de caso: inalação de salbutamol, infusão de adrenalina e clampeamento de glicose. A abordagem propõe primeiramente a utilização de um modelo micro para compreender o comportamento individual das células ventriculares cardíacas: células do endocárdio, células M e células do epicárdio. Analisou-se o comportamento conjunto dos três tipos de células através do ECG transmural, o qual foi gerado pela soma ponderada dos potenciais de ação característicos dos três tipos células ventriculares. Além disso, procedeu-se a análise estatística das variáveis fisiológicas medidas nos pacientes durante os três estudos de caso, obtendo um novo parâmetro *Latent Adrenaline Unit* (LAU), que representa a razão da mudança da frequência cardíaca com respeito à concentração do potássio extracelular, a qual é uma resposta qualitativamente descrita na literatura. A relação matemática do parâmetro LAU ajuda na avaliação quantitativa das diferentes mudanças durante infusão de adrenalina na frequência cardíaca e o potássio extracelular, relacionados com a diabetes, assim como o estabelecimento de diferenças estatisticamente significativas entre os três tipos de neuropatias em indivíduos com diabetes: Não Neuropatia, Neuropatia Subclínica e Neuropatia Estabelecida. Finalmente, propõe-se uma análise matemática dos sinais obtidos nos três estudos de caso no domínio da frequência, mediante a soma de ondas senos e cossenos com diferentes frequências de oscilação, fase e amplitude. Foram analisadas todas as 12 derivações do ECG, calculadas a partir dos VCG's com o uso da transformada de Dower. Desta forma foi escolhida a derivação II porque representava a melhor sensibilidade às mudanças na repolarização ventricular ou onda T. Dois modelos matemáticos macros de ajuste de curvas foram aplicados na repolarização ventricular da derivação II do ECG, o primeiro com 18 variáveis (soma de senos) e o segundo modelo com 12 parâmetros (séries de Fourier). Com esses modelos matemáticos surgiram formas alternativas para representar e avaliar as alterações na morfologia da repolarização ventricular em indivíduos com diabetes sob efeito de fármacos.

Palavras-chave: células ventriculares cardíacas, modelagem matemática, prolongamento do intervalo QT, neuropatia autonômica, diabetes, morte súbita.

ABSTRACT

This research presents a complete methodology for the mathematical modeling of vetocardiogramas signals (VCG's) of individuals with diabetes through three case studies: inhalation of salbutamol, adrenaline infusion and glicose clamping. The first approach proposes the use of a micro model to understand the behavior of individual cardiac ventricular cells: cells of the endocardium, M cells and epicardial cells. It was analyzed the behavior of all three cell types by transmural ECG, which was generated by the weighted sum of action potentials of the three ventricular cells. Furthermore, we proceeded to the statistical analysis of physiological measures in patients during the three case studies, obtaining a new parameter Latent Adrenaline Unit (LAU), which represents the ratio of change in heart rate with respect to the concentration of extracellular potassium, which is a response qualitatively described. The mathematical relationship LAU parameter helps in quantitative evaluation of the different changes during adrenaline infusion on heart rate and extracellular potassium, related to diabetes, as well as the establishment of statistically significant differences between the three types of neuropathy in patients with diabetes: Not Neuropathy, Subclinical Neuropathy and Established Neuropathy. Finally, it was proposed a mathematical analysis of the signals obtained in the three case studies in the frequency domain, using the sum of sine and cosine waves with different frequencies of oscillation, phase and amplitude. It was analyzed all 12-lead ECG, calculated from VCG's by using the transform Dower. Thus, the lead II was chosen because it represented the best sensitivity to changes in ventricular repolarization or T-wave. Two macro mathematical models of fitting curves were applied on ventricular repolarization of the lead II of ECG, the first model with 18 variables (sum of sines) and the second model with 12 parameters (Fourier series). With these mathematical models were found alternative ways to represent and evaluate the alterations in the morphology of ventricular repolarization in subjects with diabetes under the influence of drugs.

Keywords: cardiac ventricular cells, mathematical modeling, QT prolongation, autonomic neuropathy, diabetes, sudden death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fases do potencial de ação do músculo cardíaco.	30
Figura 2: Intervalo diastólico (DI) e duração do potencial de ação (APD) nas diferentes células cardíacas ventriculares (Endo, Epi e M). 36	
Figura 3: Diferenças entre célula única e tecido nos diferentes modelos de células ventriculares cardíacas humanas TNNP, PB, IMW e MV. ...	37
Figura 4: Vetorcardiogramas com base em planos uniformes e ortogonais entre si. Configuração de eletrodos paralelos em lados opostos do tronco nos três planos principais.....	38
Figura 5: Plano frontal dos <i>loops</i> no VCG.....	39
Figura 6: Derivação X,Y e Z respetivamente em um indivíduo em situação basal.....	40
Figura 7: As 12 derivações do ECG e as 3 derivações do VCG.	42
Figura 8: Adicionando o parâmetro Marquardt (<i>mp</i>) para a matrix Jacobiana (J) e o vetor residual (r); <i>np</i> é o número de zeros para o fim do vector (r), <i>ns</i> é o número de filas da matriz Jacobiana (J).....	46
Figura 9: O algoritmo de Newton-Gauss após a implementação da estratégia Marquardt.....	48
Figura 10: Derivações independentes e a derivação III do ECG de um indivíduo em situação basal.	51
Figura 11: Detecção do complexo P-QRS e onda T através da transformada <i>wavelet</i> da derivação II do ECG.	52
Figura 12: Diferenças entre o problema direto e o problema inverso. ...	53
Figura 13: Parâmetros obtidos no ajuste da onda T do ECG com o modelo matemático de séries de Fourier.....	55
Figura 14: Onda T com as curvas seno e cosseno obtidos do ajuste através de séries de Fourier.	55
Figura 15: Onda T com as 5 curvas nas 5 frequências principais obtidas do ajuste através de séries de Fourier.....	56
Figura 16: Parâmetros obtidos no ajuste da onda T do ECG com o modelo matemático de soma de senos.	59
Figura 17: Onda T com as 6 ondas senos obtidas do ajuste através de soma de senos.	59
Figura 18: Medidas estatísticas da magnitude de uma onda seno.	61
Figura 19: Dendrograma das variáveis fisiológicas usadas no estudo. .	65
Figura 20: Modelo matemático de exponencial de dois termos.	66
Figura 21: Parâmetro LAU e ajuste com modelo exponencial de dois termos em indivíduo com neuropatia estabelecida.	66
Figura 22: Relações geométricas da curva do ajuste no parâmetro LAU para um individuo durante o experimento de infusão de adrenalina.....	68

Figura 23: Modelo macro juntando modelo LAU e modelo de séries de Fourier.....	69
Figura 24: Modelo macro juntando modelo LAU e modelo de soma de senos.....	69
Figura 25: Células do Endocárdio (Endo), Epicárdio (Epi) e M, onde u é o potencial de ação (AP), v é a condutância de sódio, w é a condutância de cálcio e s é a condutância de potássio.	72
Figura 26: (linha pontilhada) diferenças computadas de tensão entre a região de epicárdio e a região M [ΔV_{M-Epi}] e (linha tracejada) entre a região M e a região do endocárdio [ΔV_{Endo-M}]. (linha a cheio) ECG transmural calculado a partir da soma ponderada das duas diferenças anteriores.....	73
Figura 27: Derivação II do ECG na situação basal e infusões de adrenalina em 120 minutos e 180 minutos.....	74
Figura 28: ECG transmural obtido sob condição normal [I_{so}] e uma diminuição de 15% de [I_{so}]......	75
Figura 29: Comportamento do parâmetro a_2 durante clampeamento de glicose no tempo.....	77
Figura 30: Comportamento do parâmetro w durante clampeamento de glicose no tempo.....	78
Figura 31: Comportamento do parâmetro <i>pico-a-RMS</i> do termo 1 durante clampeamento de glicose no tempo.	81
Figura 32: Comportamento do parâmetro <i>pico-a-RMS</i> do termo 11 durante clampeamento de glicose no tempo.	82
Figura 33: Comportamento do parâmetro <i>pico-a-RMS</i> do termo 11 durante inalação de salbutamol no tempo.	84
Figura 34: Comportamento do parâmetro a_4 durante infusão de adrenalina no tempo.....	85
Figura 35: Comportamento do parâmetro w durante infusão de adrenalina no tempo.....	87
Figura 36: Comportamento do parâmetro <i>RMS</i> do termo 2 durante infusão de adrenalina no tempo.....	89
Figura 37: Comportamento do parâmetro <i>pico-a-RMS</i> do termo 11 durante infusão de adrenalina no tempo.....	91
Figura 38: Diferenças entre as condições de neuropatias.	92
Figura 39: Comportamento do parâmetro R do LAU com respeito às condições de neuropatias dos indivíduos com diabetes.....	93
Figura 40: Comportamento dos parâmetros a , c , dy e $Teta$ de LAU com respeito às condições de neuropatias dos indivíduos com diabetes.....	94
Figura 41: Gráfico de dispersão e centróides das condições de neuropatias.....	97

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Termos do modelo de séries de Fourier.....	79
Quadro 2: Termos do modelo de soma de senos.	79

.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Modelo de membrana de Fenton-Karma.	33
Tabela 2: Parâmetros do modelo BCF.	35
Tabela 3: Características dos modelos de séries de Fourier e soma de senos.	57
Tabela 4: Parâmetros do modelo de séries de Fourier e seus valores iniciais, assim como seus limites inferiores e superiores.....	57
Tabela 5: Parâmetros do modelo de soma de senos e seus valores iniciais, assim como seus limites inferiores e superiores.....	60
Tabela 6: Resultados do coeficiente de Pearson.	63
Tabela 7: Resultados do coeficiente de Spearman.....	64
Tabela 8: Medições de QT, QTc Hodges e potássio extracelular em intervalos de tempo diferentes durante a infusão de adrenalina.	75
Tabela 9: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros a_2 , a_6 e b_1	76
Tabela 10: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro w	77
Tabela 11: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros $RMS3$, $RSSQ3$, $pico-a-RMS1$, $pico-a-pico1$ e $pico-a-pico3$	80
Tabela 12: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro $pico-a-RMS$ do termo 11 durante clampeamento de glicose..	82
Tabela 13: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro $pico-a-RMS$ do termo 11 durante inalação de salbutamol.....	83
Tabela 14: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros a_4 durante infusão de adrenalina.....	85
Tabela 15: Dados estatísticos MANOVA do parâmetro w	86
Tabela 16: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros $RMS2$ e $RSSQ2$ das medidas das ondas senos do modelo de soma de senos durante infusão de adrenalina.	88
Tabela 17: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro $pico-a-RMS$ do termo 11 durante infusão de adrenalina..	90
Tabela 18: Dados estatísticos ANOVA dos parâmetros dy , R e Teta....	92
Tabela 19: Análise de discriminante das três condições de neuropatia.	95
Tabela 20: Análise de discriminante de Não Neuropatia com respeito a Neuropatias Subclínica e Estabelecida.....	95

Tabela 21: Análise de discriminante de Neuropatia Subclínica com respeito a Neuropatia Estabelecida.....96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP – Potencial de ação
APD – Duração do potencial de ação
BCF – Bueno-Orovio Cherry Fenton
BG – Glicose no sangue
BWZVP – Bernus-Wilders-Zemlin-Verschelde-Panfilov
CL - Duração do ciclo
CV – Velocidade de condução
DBP – Pressão sanguínea diastólica
DI – Intervalo diastólico
DM – Diabetes Mellitus
DMG – Diabetes Mellitus Gestional
EAD – *Early After Depolarization*
ECG – Eletrocardiograma
Endo – Células do endocárdio
Epi – Células do epicárdio
FDA – *Food Drug Administration*
HR – Frequência cardíaca
IMW – Iyer-Mazhari-Winslow
Inf - Infinito
K - Potássio
M – Células M
mp – Parâmetro Marquardt
MV/MVM – Modelo mínimo ventricular
OMS – Organização Mundial da Saúde
PB – Priebe-Beuckelmann
SBP – Pressão sanguínea sistólica
SSQ – Soma dos quadrados dos resíduos
TNNP – Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov
VCG – Vetocardiograma
WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	23
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO.....	23
1.2	PROBLEMÁTICA.....	24
1.3	OBJETIVOS.....	25
1.3.1	Objetivo Geral.....	25
1.3.2	Objetivos Específicos.....	25
1.4	JUSTIFICATIVA	26
1.5	RELEVÂNCIA	27
1.6	ESTRUTURA DO TRABALHO	28
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	29
2.1	POTENCIAIS DE AÇÃO DO MÚSCULO CARDÍACO.....	29
2.2	MODELO MÍNIMO PARA POTENCIAIS DE AÇÃO DO VENTRÍCULO HUMANO.....	32
2.3	VETOCARDIOGRAMA.....	37
2.4	TRANSFORMADA DE DOWER	400
2.5	DIABETES MELLITUS	42
2.5.1	Classificação do Diabetes.....	43
2.5.2	Hipoglicemia.....	44
2.6	ALGORITMO LEVENBERG-MARQUARDT.....	45
3	METODOLOGIA	49
3.1	MODELAGEM MATEMÁTICA DA ONDA T.....	52
3.1.1	Ajuste da Onda T através de Séries de Fourier	54
3.1.2	Ajuste da Onda T através de Soma de Senos	58
3.1.3	Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos	60
3.1.4	Parâmetro LAU	62
4	RESULTADOS.....	71
4.1	ECG TRANSMURAL SIMULADO	73
4.1.1	Variações na Onda T do ECG Transmural Simulado durante infusão de adrenalina.....	54
4.2	ESTUDO DE CASO: CLAMPEAMENTO DE GLICOSE	76
4.2.1	Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros do Modelo de Soma de Senos no estudo de caso de Clampeamento de Glicose.....	76

4.2.2	Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros de Modelo de Séries de Fourier no estudo de caso de Clampeamento de Glicose.....	77
4.2.3	Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros das Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos no estudo de caso de Clampeamento de Glicose.....	78
4.3	ESTUDO DE CASO: INALAÇÃO DE SALBUTAMOL	83
4.3.1	Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros das Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos no estudo de caso de Inalação de Salbutamol	83
4.4	ESTUDO DE CASO: INFUSÕES DE ADRENALINA.....	844
4.4.1	Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros do Modelo de Soma de Senos no estudo de caso de Infusão de Adrenalina	844
4.4.2	Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros do Modelo de Séries de Fourier no estudo de caso de Infusão de Adrenalina	866
4.4.3	Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros das Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos no estudo de caso de Infusão de Adrenalina	88
4.5	PARÂMETRO LAU	911
4.5.1	Análise da Variância do Parâmetro LAU durante Infusão de Adrenalina	92
4.5.2	Análise de Discriminante do Parâmetro LAU durante Infusão de Adrenalina	944
5	DISCUSSÃO	99
6	CONCLUSÕES	1033
6.1	TRABALHOS FUTUROS	1033
	REFERÊNCIAS.....	1055

1 INTRODUÇÃO

Esta dissertação aborda uma metodologia abrangente para a representação e avaliação da repolarização ventricular através de uma modelagem matemática micro e macro. Gera novos parâmetros que colaboram na análise e avaliação objetiva da morfologia da onda T durante estudos farmacodinâmicos em indivíduos com diabetes.

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

O funcionamento mecânico normal (bombeamento) do coração de mamíferos depende do funcionamento elétrico, refletido na ativação sequencial de células especializadas, "*pacemaker*", do coração e da propagação da atividade elétrica através dos ventrículos. Atividade elétrica do miocárdio é atribuída à geração de potenciais de ação em células cardíacas individuais, a atividade elétrica e mecânica coordenada de todo o coração é facilmente observado no eletrocardiograma de superfície (NERBONE & KASS, 2005).

Uma vez que muitas patologias cardíacas se manifestam nos níveis celulares e moleculares, a extrapolação destes biomarcadores para as variáveis fisiológicas, como o eletrocardiograma (ECG), seria uma ajuda inestimável para o diagnóstico e tratamento de um paciente. O desenvolvimento de ferramentas clínicas para detectar em nível eletrofisiológico e o desenvolvimento de pesquisas para estudar a iniciação e manutenção de arritmias ventriculares, são importantes para melhorar ainda mais a estratificação de risco. O objetivo final do modelador cardíaco é integrar detalhes em nível celular com propriedades quantitativas e qualitativas do ECG (a propriedade de todo o coração) (SHERIDAN et al., 2010).

O diabetes mellitus é uma doença caracterizada pela produção insuficiente de insulina e/ou resistência à insulina. A insulina é um hormônio que media a captação de glicose no fígado e músculos. A falta de insulina ou resistência à insulina resulta em elevada concentração de glicose no sangue, a hiperglicemia, que é o sintoma característico do diabetes. No longo prazo, a hiperglicemia provoca danos aos nervos e vasos sanguíneos, resultando em uma série de complicações micro e macrovasculares. Os dois tipos principais de diabetes são do tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) constituindo aproximadamente 10% e 90% da

população total de diabéticos no mundo, respectivamente (WHO, 2011). Uma pequena proporção (3-5%) de mulheres grávidas desenvolvem diabetes gestacional (DMG) que se assemelha a DM2 na manifestação e etiologia (ALGRA et al., 1991).

A hipoglicemia é o fator limitante para alcançar o controle glicêmico ideal em DM1. Se não fosse pelo risco de hipoglicemia, pessoas com diabetes poderiam evitar níveis elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e ter uma vida normal tomando certos medicamentos (CRYER, 2002).

O diabetes Mellitus é uma epidemia global. No mundo, cerca de 285 milhões de pessoas tinham diabetes em 2010. Sua incidência está aumentando rapidamente, e em 2030, esse número está estimado em quase o dobro. A estimativa de gastos nos estabelecimentos assistenciais de saúde para tratar e prevenir o diabetes e suas complicações foi de USD 376 bilhões em 2010. Em 2030, este valor é estimado em mais de USD 490 bilhões (WILD, et al., 2004).

Além dos custos econômicos, o diabetes está associado à morbidade física e psicológica, arritmias cardíacas e a diminuição da qualidade de vida. As chances de depressão dobram na presença de diabetes (CHRISTENSEN, 2010).

O estudo da morfologia da repolarização ventricular em indivíduos com diabetes, a geração de parâmetros que ajudem na quantificação, avaliação do diabetes e as diferentes condições de neuropatia, torna-se o objetivo principal para ajudar na prevenção e no diagnóstico desta doença.

1.2 PROBLEMÁTICA

Embora, existem historicamente vários modelos de decomposição do eletrocardiograma (ECG), alguns destes modelos visam globalmente descrever o sinal de ECG, outros são mais direcionados para extrair a informação relevante relacionada aos seus componentes. São as formas de onda individuais que contribuem ao complexo PQRST. A última abordagem pode ser particularmente adequada para análises onde um aspecto morfológico de uma porção do ECG de particular interesse, como o segmento de repolarização ventricular ou onda T (BADILINI et al., 2008).

A avaliação da repolarização ventricular tem sido centrada na sua duração, um parâmetro que pode ser avaliado com a medição da

duração do intervalo QT. Embora, ainda seja considerado como um "padrão ouro", a medida do intervalo QT é dificultado pelas limitações tanto metodológicas e fisiopatológicas em condições tais como hipoglicemia ou sob efeito de fármacos. De fato, a avaliação do fim do intervalo QT não é simples (EXTRAMIANA et al., 2010).

Há atualmente grande interesse no estudo da repolarização ventricular, patologicamente, um intervalo QT longo é relacionado com o início de algum problema cardíaco. Na Sociedade Européia de Cardiologia e na “*Food and Drug Administration (FDA)*” é recomendado medir o intervalo QT durante a avaliação de novas drogas (HAVERKAMP, 2000). O cálculo da duração da repolarização ventricular é feito detectando o máximo (T_{max}) e o final da onda T (T_{end}), é uma tarefa delicada, pois a onda T é de baixa energia, vulnerável a diferentes tipos de ruído e ainda com problemas na definição e determinação do final da onda (MALIK & CAMM, 2001).

1.3 OBJETIVOS

Na realização do problema tratado neste texto foi necessário estabelecer um objetivo geral e alguns específicos para avaliar os alcances durante o desenvolvimento do projeto.

1.3.1 Objetivo Geral

O principal objetivo do trabalho consiste na realização de uma modelagem micro (geral): células ventriculares cardíacas e uma modelagem macro (particular): sinais elétricos (VCG e ECG) do coração e variáveis fisiológicas, para estabelecer relações entre os diferentes parâmetros obtidos nos modelos matemáticos que sejam úteis na avaliação da morfologia da onda T e que expliquem as diferentes alterações da repolarização ventricular em indivíduos com diabetes mellitus.

1.3.2 Objetivos Específicos

Segue os objetivos específicos que serviram de suporte para alcançar o objetivo geral desta pesquisa:

- i. Definir e descrever os fenômenos eletrofisiológicos da repolarização ventricular ao nível celular (modelo micro);
- ii. Descrever a morfologia da onda T a partir dos potenciais de ação das células do endocárdio, células M e células do epicárdio;
- iii. Analisar a morfologia do segmento de repolarização ventricular ou onda T em indivíduos com diabetes sob efeito de infusão de adrenalina, clampeamento de glicose e inalação de salbutamol através das derivações do ECG;
- iv. Extrair relações matemáticas e informação relevante das variáveis fisiológicas dos pacientes;
- v. Elaborar um modelo matemático (macro) que seja capaz de acompanhar as diferentes mudanças na morfologia da onda T;
- vi. Integrar o modelo macro e micro para a análise em conjunto (geral e particular) de um paciente em situações específicas que alterem a repolarização cardíaca.

1.4 JUSTIFICATIVA

Atividade bioelétrica pode ser melhor compreendida através de duas abordagens comuns. A primeira abordagem é medir diretamente a atividade bioelétrica no tecido vivo. A segunda abordagem é o estudo não invasivo da atividade bioelétrica por meio de modelagem. A modelagem oferece um ambiente virtual experimental, que permite o teste controlado de hipóteses e teorias (HE, 2004).

Estudos de modelagem desempenham um papel importante na pesquisa eletrofisiológica cardíaca. Uma razão importante para usar modelos para estudar arritmias ventriculares é que os modelos são mais simples do que a realidade e, por isso, são uma ferramenta valiosa para obter mais conhecimento em processos complexos (TUSSCHER, 2004).

Morte cardíaca súbita é uma das principais causas de morte no mundo ocidental industrializado. Na maioria dos casos, a morte súbita cardíaca é causada pela ocorrência de uma arritmia cardíaca chamada fibrilação ventricular. Apesar do fato de que as arritmias cardíacas têm sido estudadas há mais de meio século, os mecanismos precisos

provocando e sustentando fibrilação ainda são pouco compreendidos (TUSSCHER & PANFILOV, 2006).

Modelos matemáticos do potencial de ação celular e as suas correntes iônicas subjacentes pode ajudar a elucidar possíveis mecanismos arritmogênicos em nível celular (PRIEBE & BEUCKELMANN, 1998). Modelos modernos de membranas cardíacas são muitas vezes altamente complexo e dispendiosos computacionalmente. Por conseguinte, existe uma necessidade de modelos mais simples da membrana que preservam as características dos modelos complexos consideradas importantes (OLIVER & KRASSOWSKA, 2005).

1.5 RELEVÂNCIA

A repolarização cardíaca prolongada causa arritmias cardíacas fatais. Há evidências de que estas contribuem para a morte súbita associada com hipoglicemia noturna em jovens com diabetes (MARQUES et al., 1997; HELLER, 2008). Existe a hipótese de que o fenômeno pode ser causado por hipoglicemia provocando arritmias cardíacas. Esta hipótese foi reforçada com os resultados de prolongamento do intervalo QT observados durante a hipoglicemia. Prolongamento do intervalo QT tem sido associado com um risco de morte cardíaca em várias subpopulações incluindo pacientes com diabetes (ROBINSON et al., 2003).

Algumas destas mortes são devido a danos cerebrais hipoglicemiantes, mas relatórios recentes têm sugerido que a morte súbita pode ser causada por hipoglicemia através de outros mecanismos (MARQUES et al., 1997, LEE et al., 2005, HELLER, 2008).

Avanços na compreensão do eletrocardiograma podem ser considerados passos importantes no desenvolvimento de um modelo teórico para a simulação de situações hipotéticas onde a prática tem limites éticos. Notável progresso foi feito na definição dos fenômenos de membrana que causam o potencial de ação celular nas células cardíacas. No entanto, há relativamente pouco progresso para explicar a onda T do eletrocardiograma. A necessidade de criar novos modelos e parâmetros que expliquem as diferentes mudanças na repolarização ventricular em indivíduos com diabetes, e a necessidade de um padrão ouro tem sido estudado ao longo das últimas quatro décadas (HARUMI, 1966; XUE&REDDY, 1998; BADILINI, 2008; TOKE, 2010).

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho foi desenvolvido com a seguinte estrutura:

1. Introdução: define e contextualiza alguns tópicos importantes sobre o tema da pesquisa definindo o objetivo geral e os objetivos específicos, a problemática atual, a justificativa e relevância do trabalho.
2. Fundamentação Teórica: faz uma abordagem dos conceitos mais importantes tais como os potenciais de ação do músculo cardíaco, vetocardiograma, transformada Dower, diabetes mellitus e o algoritmo Levenberg-Marquardt, ajudando num melhor entendimento do trabalho desenvolvido.
3. Metodologia: trata principalmente dos dois modelos escolhidos para ajustar a curva da repolarização ventricular: Series de Fourier e Soma de Senos, assim como das características e medições feitas com os parâmetros obtidos e o desenvolvimento de um novo parâmetro (LAU – *Latent Adrenaline Unit*) encontrado a partir das variáveis fisiológicas tratadas.
4. Resultados: apresenta os resultados obtidos no ECG transmural calculado, assim como os resultados dos três estudos de casos: clampeamento de glicose, inalação de salbutamol e infusão de adrenalina. Além disso, algumas análises estatísticas dos parâmetros e as variáveis fisiológicas para classificar aos pacientes de acordo com o tipo de neuropatia autonômica (não neuropatia, neuropatia subclínica e neuropatia estabelecida) e por último as análises estatísticas do novo parâmetro LAU para extrair informações que ajudem na avaliação e classificação da neuropatia.
5. Discussão: trata sobre algumas considerações, sugestões e limitações dos resultados obtidos.
6. Conclusões e Trabalhos Futuros: apresenta uma análise geral e propõe alguns trabalhos futuros que podem ser desenvolvidos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O electrocardiograma é utilizado como um teste de diagnóstico que determina as anomalias cardíacas a partir do registro de potenciais elétricos na superfície do corpo. Podemos especificar o comportamento eletrofisiológico detalhado da fonte? Infelizmente este problema inverso não tem uma solução única, como foi demonstrado em 1853 por Hermann von Helmholtz. Em geral, não é possível especificar exclusivamente as características de um gerador de corrente a partir das medições individuais externas dos potenciais (MARK, 2004).

O problema direto (*forward problem*), é mais tratável: dado o conhecimento sobre a geração dos potenciais no coração. Os potenciais transmembrana de todas as células dentro do coração são conhecidos. Além disso, existem modelos matemáticos que especificam cada um dos potenciais de ação das diferentes células no coração, incluindo detalhes de geometria e propriedades elétricas dos tecidos, assim como uma descrição exaustiva e detalhada da atividade elétrica do coração (MARK, 2004; SIGG, 2010).

Um certo número de pesquisadores têm estudado modelos do torso humano para especificar e estabelecer diferentes derivações e sinais elétricos de acordo com a posição dos eletrodos no corpo humano. Ao definir as fontes elétricas dipolares dentro do modelo do torso, a relação entre o gerador cardíaco e os potenciais de superfície corporal pode ser estudada mais facilmente (MARK, 2004).

Metodologias e modelos matemáticos têm sido propostos para a análise quantitativa de características dos sinais elétricos do coração nas derivações bipolares (I, II e III), as quais caracterizam-se pela corrente elétrica flui entre os pólos de registros, um positivo e outro negativo, e as derivações precordiais (V1-V6) onde os eletrodos são colocados sobre o tórax do paciente que constituem o pólo positivo (MALMIVUO, 1995).

2.1 POTENCIAIS DE AÇÃO DO MÚSCULO CARDÍACO

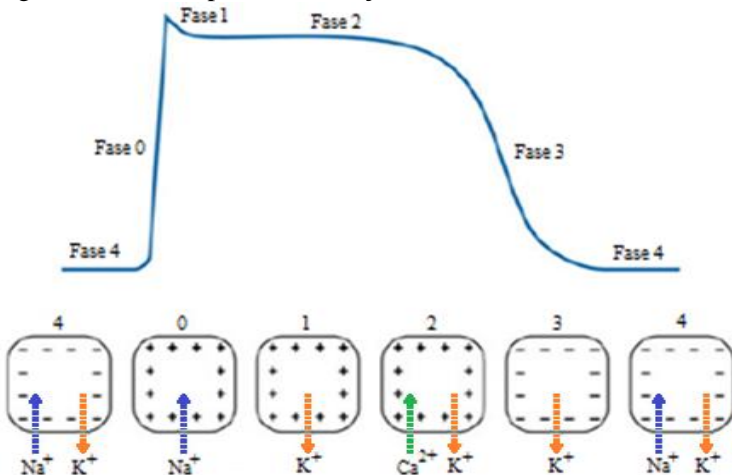
Existem pelo menos duas diferenças marcantes entre as fibras musculares esqueléticas e cardíacas que justificam o potencial de ação mais prolongado e a presença de um platô. Em primeiro lugar, o potencial de ação em uma fibra muscular esquelética é caracterizado pela abertura repentina e em grande número de canais rápidos de sódio.

Estes canais são assim chamados, pois eles permanecem abertos por um período de décimos de milésimo de segundo, fechando-se em seguida de forma abrupta. Na fibra muscular cardíaca, o potencial de ação é provocado pela abertura de dois tipos de canais: os canais rápidos de sódio e os canais lentos de cálcio. Esta segunda população de canais é a responsável pela manutenção do longo período de despolarização, fator determinante do platô verificado no potencial de ação de uma fibra muscular cardíaca. Outra contribuição dos canais lentos de cálcio é a provisão de cálcio para o meio intracelular, o que interfere diretamente no processo contrátil da fibra muscular cardíaca, quando comparada à contração da fibra esquelética (GUYTON & HALL, 2000; UFF, 2012).

A segunda diferença funcional entre as fibras musculares cardíacas e as fibras musculares esqueléticas, que ajuda a explicar o potencial de ação prolongado, e seu platô. Imediatamente após o início do potencial de ação, é diminuída a permeabilidade da membrana aos íons potássio em cerca de 5 vezes, efeito que não se observa nas fibras musculares esqueléticas. Esta permeabilidade reduzida faz com que o efluxo de íons potássio durante o platô do potencial de ação diminua acentuadamente, impedindo o retorno precoce da voltagem do potencial de ação para o seu valor de repouso (SILVERTHORN, 2007).

A atividade coordenada dos vários canais iônicos contribui para geração do potencial de ação do músculo cardíaco, o qual está composto de cinco (5) fases, como mostrado na Figura 1.

Figura 1: Fases do potencial de ação do músculo cardíaco.



Fonte: Adaptado de Silverthorn (2007).

Fase 0: A despolarização faz com que os canais de sódio se abram e mobiliza íons sódio a favor do gradiente de potencial eletroquímico. Criando a corrente de sódio I_{Na} . O canal é dependente de tensão; no potencial de repouso este canal está fechado. Quando o potencial limiar é atingido há abertura desses canais gerando o influxo do sódio, fazendo que o meio intracelular fique mais positivo abrindo uma quantidade maior de canais de sódio. Após um tempo há uma progressiva redução da corrente de influxo por conta da inativação dos canais. Em um potencial de membrana de -90 mV, praticamente, todos os canais de sódio estão fechados. Para potenciais menores haverá um percentual crescente de canais de sódio inativados a medida que ocorre a despolarização (GUYTON & HALL, 2000; SILVERTHORN, 2007; UFF, 2012).

Fase 1: À fase de despolarização rápida e inicial, segue-se uma rápida e curta repolarização. Ainda nesse potencial, + 40 mV, a corrente transitória para fora é ativada I_{TO} . Essa corrente pode ser dividida em corrente de cinética rápida, que ocorre mais rápido (I_{TO1}) e uma corrente mais lenta dependente de cálcio (I_{TO2}). Sua inativação depende da tensão e do tempo, sendo que no potencial de repouso estão inativados (SILVERTHORN, 2007; UFF, 2012).

Fase 2: É a fase do platô do potencial de ação. A despolarização inicial produzida pelo influxo de sódio leva, em condições normais, à abertura e ao fechamento de vários tipos de canais iônicos. Dessa forma, a amplitude e a duração do platô, que em última análise determina o curso temporal do PA cardíaco, dependem do balanço entre as várias correntes despolarizantes e repolarizantes. O fato mais notório nesta fase é a diminuição da permeabilidade da membrana plasmática ao potássio, por causa do fechamento dos canais de I_{K1} , como consequência da despolarização. Sua característica principal é se fechar quando o potencial transmembrana se despolariza em relação ao valor de repouso, e portanto contribuindo para a despolarização. Destaca-se a abertura do canal de cálcio (I_{Ca1}), ativada pela despolarização. Ocorre, assim, influxo de cálcio, o qual, além de promover e manter o potencial despolarizado, vai sinalizar para que ocorra a liberação do cálcio dos estoques intracelulares e então disparar a contração. (GUYTON & HALL, 2000; SILVERTHORN, 2007; UFF, 2012).

Fase 3: É a fase de repolarização rápida; há uma corrente retificadora de potássio I_{K1} (responsável pela manutenção do potencial de repouso próximo ao potencial de equilíbrio do potássio). É o canal, principal, que está aberto quando há o potencial de repouso. Esse canal fecha quando o potencial de transmembrana afasta do potencial de

equilíbrio do potássio no sentido despolarizante. Com a ativação de I_K e a inativação dos principais canais iônicos responsáveis pela despolarização - canais de sódio e cálcio, o potencial transmembrana volta para os níveis de repouso, dada a predominância de corrente repolarizante (SILVERTHORN, 2007; UFF, 2012).

Fase 4: O potencial de membrana se aproxima do potencial de equilíbrio do potássio; nessa fase o coração está em diástole e o potencial se estabiliza entre -85 a -90 mV (SILVERTHORN, 2007; UFF, 2012).

2.2 MODELO MÍNIMO PARA POTENCIAIS DE AÇÃO DO VENTRÍCULO HUMANO

Existem diversos modelos ventriculares iônicos de porco, coelho, cachorro, mas apenas três modelos foram desenvolvidos para reproduzir a dinâmica das células humanas ventriculares. O pioneiro foi o modelo Priebe-Beuckelmann (PB) em 1998, que consiste de 22 variáveis. O modelo PB tem uma versão simplificada de 6-variável, o modelo Bernus-Wilders-Zemlin-Verschelde-Panfilov (BWZVP) em 2002. O modelo Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov (TNNP) é o segundo modelo desenvolvido em 2004, que consiste de 17 variáveis. O último é o modelo Iyer-Mazhari-Winslow (IMW) em 2004, que consiste de 67 variáveis e baseia-se em dados de miócitos humanos e usa as cadeias de Markov para modelar a dinâmica de todas as suas portas de canais iônicos. Em contraste com os modelos PB e TNNP, que utilizam as equações de Hodgkin-Huxley (BUENO-OROVIO, CHERRY & FENTON, 2008).

O modelo ventricular mínimo (MVM) ou também conhecido como o modelo BCF (Bueno-Orovio – Cherry – Fenton) é referido como o modelo mínimo, contém o número mínimo de variáveis necessárias para um modelo representar todas as características dos três tipos de células cardíacas ventriculares humanas: potencial de repouso na membrana na célula, o limiar para a excitação, movimento ascendente, o potencial de ação (PA), morfologia e duração do potencial de ação (APD) e velocidade de condução (CV), entre outros (BUENO-OROVIO, CHERRY & FENTON, 2008).

O modelo BCF tem um pequeno número de parâmetros e equações que facilitam a compreensão do papel de cada parâmetro individual, processamento mais rápido em comparação com outros modelos e que

contribui com o estudo de mudanças nas fases e morfologia do potencial de ação das células cardíacas ventriculares.

O modelo baseia-se no modelo de três variáveis (v , w , s) proposto por Fenton e Karma (1998), onde v é a porta de entrada rápida, w é a porta de entrada lenta, s é a porta de saída lenta e uma quarta variável (u), foi adicionada para reproduzir com precisão a morfologia dos três tipos de células ventriculares, como é mostrado nas EQ (1-4). Esta formulação do modelo mínimo difere de modelos iônicos mais complexos em que, em vez de reproduzir uma vasta gama de correntes de íons, este modelo representa a soma de todas as correntes transmembranas mediante três categorias principais: corrente rápida para o interior, corrente lenta para dentro, e correntes para fora da célula, que representam aproximadamente a corrente rápida de sódio para o interior da célula (J_{fi}), as correntes lentas de cálcio para o interior da célula (J_{si}) e as diferentes correntes de potássio para fora da célula (J_{so}) (GASPERINI, F.; LAMBERTI, C.; FERRERO, 2009).

O modelo BCF esta baseado nos parâmetros e modelo Fenton-Karma que são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Modelo de membrana de Fenton-Karma.

Equação do potencial	$dv/dt = -(J_{fast} + J_{slow} + J_{ung} - J_{stim})$
Corrente rápida de entrada	$J_{fast} = (f/\tau_{fast})F(v); v < V_f: F(v) = 0; v > V_f: F(v) = (v - V_f)(1 - v)$ $df/dt = (f_{\infty} - f)/\tau_f$
Equação de canal rápida	$v < V_f: f_{\infty} = 1, \tau_f = \tau_{fopen}; v < V_{fopen}: \tau_{fopen} = \tau_{fopen1}; v > V_{fopen} = \tau_{fopen2}; v > V_f: f_{\infty} = 0, \tau_f = \tau_{fclose}$
Corrente lenta de entrada	$J_{slow} = -(S/\tau_{slow})S(v); S(v) = 0.5(1 + \tanh(k(v - V_{slow})))$
Equação de canal lento	$ds/dt = (S_{\infty} - S)/\tau_s; v < V_s: S_{\infty} = 1, \tau_s = \tau_{sopen}; v > V_s: S_{\infty} = 0, \tau_s = \tau_{sclose}$
Corrente de saída no canal	$J_{ung} = (1/\tau_{ung})U(v)$ $v < V_u: U(v) = v, \tau_{ung} = \tau_{ung1}$ $v > V_u: U(v) = 1, \tau_{ung} = \tau_{ung2}$

Fonte: Adaptada de Oliver & Krassowska (2005).

As equações diferenciais para o modelo BCF são como as mostradas nas EQ (1-7):

$$d_t u = \nabla(D\nabla u) - (J_{fi} + J_{so} + J_{si}) \quad (\text{EQ. 1})$$

$$d_t v = (1 - H(u - \theta_v))(v_\infty - v)/\tau_v^- - H(u - \theta_v)v/\tau_v^+ \quad (\text{EQ. 2})$$

$$d_t w = (1 - H(u - \theta_w))(w_\infty - w)/\tau_w^- - H(u - \theta_w)w/\tau_w^+ \quad (\text{EQ. 3})$$

$$d_t s = \left((1 - \tanh(u - u_s)) \right) / 2 - s/\tau_s \quad (\text{EQ. 4})$$

onde as três correntes são as seguintes:

$$J_{fi} = -vH(u - \theta_v)(u - \theta_v)(u_u - u)/\tau_{fi} \quad (\text{EQ. 5})$$

$$J_{so} = (u - u_o)(1 - H(u - \theta_w))/\tau_{fo} + H(u - \theta_w)/\tau_{so} \quad (\text{EQ. 6})$$

$$J_{si} = -H(u - \theta_w)ws/\tau_{si} \quad (\text{EQ. 7})$$

O modelo BCF tem um conjunto de equações para explicar a abertura e fechamento dos canais com a analogia elétrica de resistências controladas por tensão que explicam a comutação biológica com a função de Heaviside $H(x)$ como uma série de funções de limiar com base em comutação (BUENO-OROVIO, CHERRY & FENTON, 2008).

Diversas constantes de tempo são funções da variável de tensão u e são mostradas nas EQ (8-14):

$$\tau_v^- = (1 - H(u - \theta_v^-))\tau_{v1}^- + H(u - \theta_v^-)\tau_{v2}^- \quad (\text{EQ. 8})$$

$$\tau_w^- = \tau_{w1}^- + (\tau_{w2}^- - \tau_{w1}^-)(1 + \tanh(k_w^-(u - u_w^-)))/2 \quad (\text{EQ. 9})$$

$$\tau_s = (1 - H(u - \theta_w))\tau_{s1} + H(u - \theta_w)\tau_{s2} \quad (\text{EQ. 10})$$

$$\tau_o = (1 - H(u - \theta_o))\tau_{o1} + H(u - \theta_o)\tau_{o2} \quad (\text{EQ. 11})$$

$$\tau_{so} + \tau_{so1} + (\tau_{so2} - \tau_{so1})(1 + \tanh(k_{so}(u - u_{so})/2)) \quad (\text{EQ. 12})$$

$$v_\infty = (1 - H(u - \theta_v^-)) \quad (\text{EQ. 13})$$

$$w_\infty = (1 - H(u - \theta_o))(1 - u/\tau_{w\infty}) + H(u - \theta_o)w_\infty^* \quad (\text{EQ. 14})$$

As condições iniciais são $u = 0$, $v = 1$, $w = 1$, e $s = 0$. A variável adimensional de tensão u é redimensionado para dimensões de mV usando a equação:

$$V_{mv} = 85.7u - 84 \quad (\text{EQ. 15})$$

Na Tabela 2 são mostrados o conjunto de diferentes parâmetros adimensionais que foram desenvolvidos para reproduzir as propriedades experimentalmente medidas das células do epicárdio, endocárdio, e células M, assim como para reproduzir a dinâmica dos dois modelos iônicos anteriormente desenvolvidos para células humanas ventriculares: PB (1998) e TNNP (2004).

Tabela 2: Parâmetros do modelo BCF.

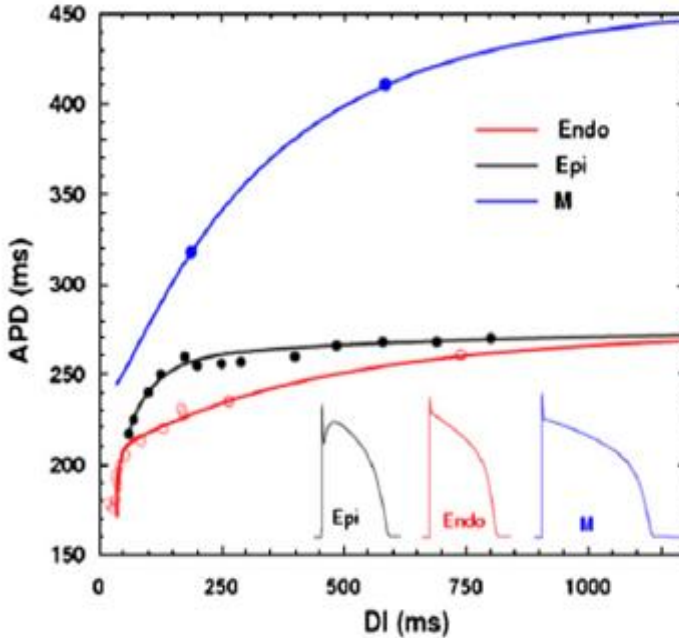
Parâmetro	EPI	ENDO	M
u_o	0	0	0
u_u	1.55	1.56	1.61
θ_v	0.3	0.3	0.3
θ_w	0.13	0.13	0.13
θ_v^-	0.006	0.2	0.1
θ_o	0.006	0.006	0.005
τ_{v1}^-	60	75	80
τ_{v2}^-	1150	10	1.4506
τ_v^+	1.4506	1.4506	1.4506
τ_{w1}^-	60	6	70
τ_{w2}^-	15	140	8
k_w^-	65	200	200
u_w^-	0.03	0.016	0.016
τ_w^+	200	280	280
τ_{fi}	0.11	0.1	0.078
τ_{o1}	400	470	410
τ_{o2}	6	6	7
τ_{so1}	30.018	40	91
τ_{so2}	0.9957	1.2	0.8
k_{so}	2.0458	2	2.1
u_{so}	0.65	0.65	0.6
τ_{s1}	2.7342	2.7342	2.7342
τ_{s2}	16	2	4
k_s	2.0994	2.0994	2.0994
u_s	0.9087	0.9087	0.9087
τ_{si}	1.8875	2.9013	3.3849
$\tau_{w\infty}$	0.07	0.0273	0.01
w_{∞}^*	0.94	0.78	0.5

Fonte: Adaptada de Bueno-Orovio, Cherry & Fenton (2008).

As curvas de restituição dos APD's incluem dados experimentais (círculos) e curvas do modelo BCF (linhas cheia). No modelo BCF o intervalo diastólico (DI) ao longo da curva mostra que a APD do endocárdio é quase tão longo quanto o do epicárdio, mas torna-se muito

mais curta do que a APD do epicárdio com curtos DI's, como é mostrada na Figura 2 (BUENO-OROVIO, CHERRY & FENTON, 2008).

Figura 2. Intervalo diastólico (DI) e duração do potencial de ação (APD) nas diferentes células cardíacas ventriculares (Endo, Epi, M).



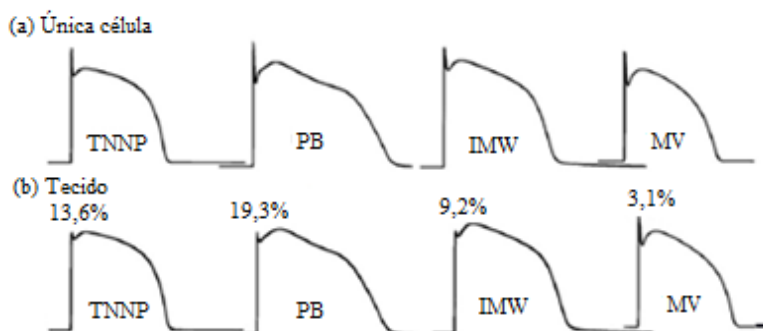
Fonte: Adaptada de Bueno-Orovio, Cherry & Fenton (2008).

Nos modelos TNNP, PB e IMW, a amplitude diminui tanto no tecido de que o pico de movimento ascendente cai abaixo da tensão máxima do *plateau* (Figura 1), uma propriedade que nenhum dos modelos exibem numa única célula, nesta duração do ciclo. Esta diminuição dramática na amplitude do AP em tecidos não parece ser compatível com os APs registrados no tecido. Por outro lado, o modelo mínimo está de acordo com as experiências em que o seu movimento ascendente máxima tensão permanece mais elevada do que a tensão de *plateau* no tecido (BUENO-OROVIO, CHERRY & FENTON, 2008).

Na Figura 3, os potenciais de ação dos quatro modelos ventriculares humanos em células individuais (a) e no tecido (b). Todos os potenciais de ação são mostrados após estimulação para o estado estacionário em uma duração do ciclo (CL) de 1 s. Devido aos efeitos de

acoplamento eletrotônico, todos os APs modelo perdem amplitude em comparação com o tecido em células individuais. O modelo PB diminuiu mais de (19,3%), seguido do TNNP (13,6%), IMW (9,2%) e MVM (BCF) com (3,1%). As morfologias dos potenciais de ação diferem entre os modelos nas fases 1 e 2, mas em grande parte permanecem as mesmas nos modelos TNNP, PB e IMW. O modelo MVM (BCF) apresenta a menor variação tanto nas células como no tecido.

Figura 3: Diferenças entre célula única (a) e tecido (b) nos modelos de células ventriculares cardíacas humanas TNNP, PB, IMW e MV.

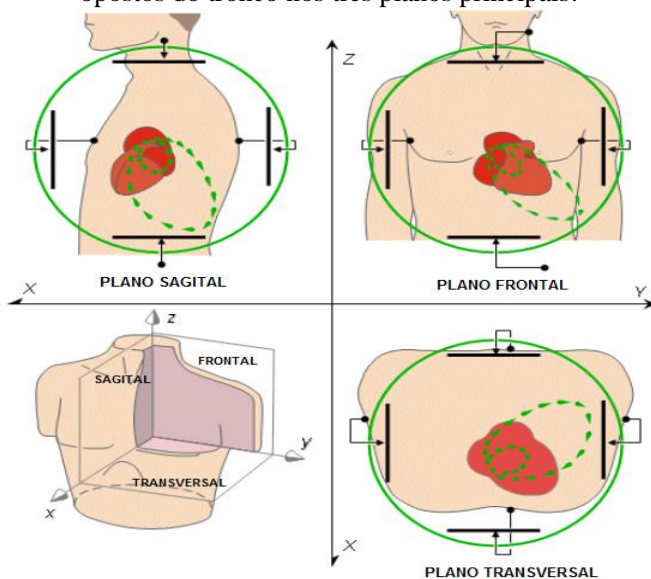


Fonte: Adaptada de Bueno-Orovio, Cherry & Fenton (2008).

2.3 VETOCARDIOGRAMA

Vetorcardiografia é um método no qual a atividade elétrica cardíaca ao longo de três eixos ortogonais (X, Y, Z) nos planos principais (frontal, transversal, sagital) são registrados (MALMIVUO & PLONSEY, 1995). Na Figura 4 é mostrado a representação em 3D da atividade cardíaca e as suas projeções para os planos principais registradas no vetorcardiograma.

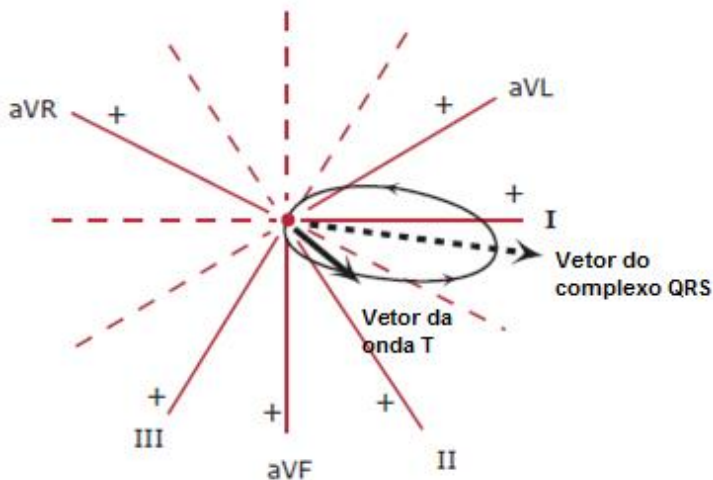
Figura 4: Vetorcardiogramas com base em planos uniformes e ortogonais entre si. Configuração de eletrodos paralelos em lados opostos do tronco nos três planos principais.



Fonte: Adaptado de Malmivuo & Plonsey (1995).

A magnitude e a orientação dos *loops* P, QRS e T, são então determinados a partir do vetocardiograma (VCG), como é mostrado na Figura 5. O VCG é superior ao ECG de 12 derivações em reconhecimento de hipertrofia ventricular e atrial, alguns casos de infarto do miocárdio e a capacidade para diagnosticar infartos múltiplos na presença de bloqueio de ramo. A vantagem do VCG é que ele requer apenas três derivações ortogonais para fornecer todas as informações sobre a atividade elétrica cardíaca como é mostrado na Figura 6. Assim, os algoritmos ficam mais simples e exige menos capacidade computacional (MARK, 2004).

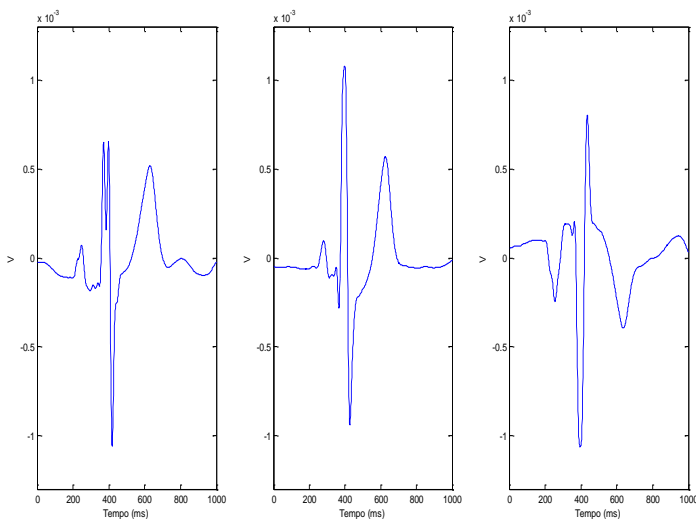
Figura 5: Plano frontal dos *loops* no VCG.



Fonte: Adaptado de Mark (2004).

No entanto, o total de 12 derivações do ECG fornece diferentes sinais do ECG em tempos detalhados, destacando as mudanças na morfologia das ondas características. O tempo e a experiência clínica, tornou o eletrocardiograma de 12 derivações o método padrão de prática no diagnóstico de doenças do coração, sendo mais empregado que os vetorcardiograma (MACFARLANE & VEITCH-LAWRIE, 1989).

Figura 6: Derivação X, Y e Z respectivamente em um indivíduo em situação basal.



2.4 TRANSFORMADA DE DOWER

Existem vários métodos para sintetizar as derivações do VCG (X, Y, Z) a partir do ECG de 12 derivações e a transformação inversa para sintetizar o ECG de 12 derivações a partir das derivações do VCG. A transformada de Dower é um método para realizar estas transformações segundo a configuração VCG de Frank, como é mostrado na EQ. 1 (MALMIVUO & PLONSEY, 1995; CLIFFORD, AZUAJE & MCSHARRY, 2006).

$$s(n) = Dv(n), \quad D = \begin{bmatrix} -0.515 & 0.157 & -0.917 \\ 0.044 & 0.164 & -1.387 \\ 0.882 & 0.098 & -1.277 \\ 1.213 & 0.127 & -0.601 \\ 1.125 & 0.127 & -0.086 \\ 0.831 & 0.076 & 0.230 \\ 0.632 & -0.235 & 0.059 \\ 0.235 & 1.066 & -0.132 \end{bmatrix} \quad (\text{EQ. 16})$$

Uma matriz com coeficientes específicos baseado nos dados de imagem de superfície a partir dos estudos do tronco e as configurações dos VCG segundo Frank (MALMIVUO & PLONSEY, 1995). A operação de transformação utilizada para obter as oito derivações independentes (V1 a V6, I e II) do eletrocardiograma a partir das três derivações do VCG é mostrada na EQ (17):

$$s(n) = [V_1(n) \ V_2(n) \ V_3(n) \ V_4(n) \ V_5(n) \ V_6(n) \ I(n) \ II(n)]^T \quad (\text{EQ. 17})$$

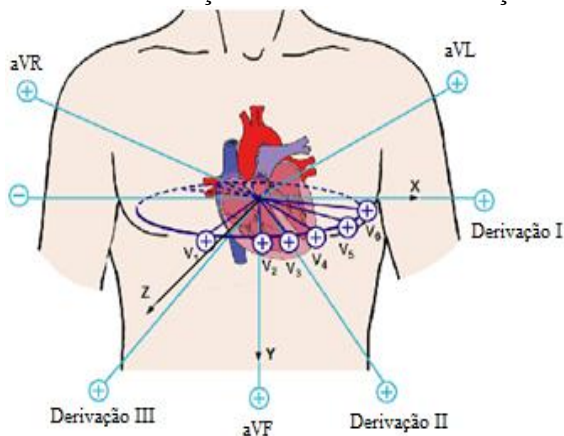
$$v(n) = [X(n) \ Y(n) \ Z(n)]^T \quad (\text{EQ. 18})$$

As EQ (17-18) contêm as tensões das derivações correspondentes, n denota o índice da amostra, D é chamada a matriz de transformação de Dower e T é chamado a transformada inversa de Dower é mostrada na EQ (19). A transformada inversa de Dower foi utilizada para sintetizar o ECG de 12 derivações a partir das derivações X, Y e Z do VCG, tendo em conta que com a transformação são geradas oito derivações independentes (V1-V6, I, II) e as outras quatro derivações (III, aVR, aVL, aVF) são dependentes, portanto são geradas matematicamente baseadas nas derivações independentes (CLIFFORD, AZUAJE & MCSHARRY, 2006).

$$T = \begin{bmatrix} -0.172 & -0.074 & 0.122 & 0.231 & 0.239 & 0.194 & 0.156 & -0.010 \\ 0.057 & -0.019 & -0.106 & -0.022 & 0.041 & 0.048 & -0.227 & 0.887 \\ -0.229 & -0.310 & -0.246 & -0.063 & 0.055 & 0.108 & 0.022 & 0.102 \end{bmatrix} \quad (\text{EQ. 19})$$

As 12 derivações do ECG e as derivações do VCG são mostradas na Figura 7. Neste trabalho foram analisadas as 12 derivações, e também foi feito uma análise geométrica da localização do *loop* da onda T.

Figura 7: As 12 derivações do ECG e as 3 derivações do VCG.



Fonte: Adaptado de Clifford, Azuaje & McSharry (2006).

2.5 DIABETES MELLITUS

O diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia e associadas à complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar de defeitos de secreção e/ou ação da insulina envolvendo processos patogênicos específicos, e.g., destruição das células beta do pâncreas (produtoras de insulina), resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros (GARCIA, 2005; BRASIL, 2006).

O diabetes apresenta alta morbi-mortalidade, com perda importante na qualidade de vida. É uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 1997 que, após 15 anos de doença, 2% dos indivíduos acometidos estarão cegos e 10% terão deficiência visual grave. Além disso, estimou que, no mesmo período de doença, 30 a 45% terão algum grau de retinopatia diabética, 10 a 20% de nefropatia, 20 a 35% de neuropatia e 10 a 25% terão desenvolvido doença cardiovascular (BRASIL, 2005).

Mundialmente, os custos diretos para o atendimento ao diabetes variam de 2,5% a 15% dos gastos nacionais em saúde, dependendo da prevalência local de diabetes e da complexidade do tratamento disponível. Além dos custos financeiros, o diabetes acarreta também

outros custos associados à dor, ansiedade, inconveniência e menor qualidade de vida que afeta os pacientes e suas famílias. O diabetes representa também carga adicional à sociedade, em decorrência da perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura (BRASIL, 2011).

Os sintomas clássicos do diabetes são: poliúria, polidipsia, polifagia e perda involuntária de peso (os “4 Ps”). Outros sintomas que levantam a suspeita clínica são: fadiga, fraqueza, letargia, prurido cutâneo e vulvar, balanopostite e infecções de repetição. Algumas vezes o diagnóstico é feito a partir de complicações crônicas como neuropatia, retinopatia ou doença cardiovascular aterosclerótica (BRASIL, 2005).

2.5.1 Classificação do Diabetes

A classificação da Associação Americana de Diabetes (ADA) inclui quatro classes clínicas:

- i Diabetes Tipo 1: resultados da destruição das células β do pâncreas, geralmente levando a absoluta deficiência de insulina.
- ii Diabetes Tipo 2: resultados de um defeito secretor de insulina progressiva, apresentando alguns antecedentes de resistência à insulina.
- iii Outros tipos específicos de diabetes devido a outras causas, como por exemplo, defeitos genéticos na função das células β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino (tal como a fibrose quística) e de drogas ou químicos induzidos (tal como no tratamento de HIV/AIDS ou após transplante de órgãos).
- iv Diabetes mellitus gestacional (DMG): diagnóstico de diabetes o algum grau de intolerância a glicose que foi primeiramente reconhecida durante a gravidez.

Alguns pacientes não podem ser claramente classificados no tipo 1 ou diabetes tipo 2. A apresentação clínica e a progressão da doença varia consideravelmente, em ambos tipos de diabetes. Ocasionalmente, os pacientes que de outra forma têm diabetes tipo 2 podem apresentar cetoacidose. Do mesmo modo, os pacientes com diabetes tipo 1 podem ter um início tardio e lento (mas implacável) à progressão da doença, apesar de ter as características da doença auto-imune. Tais dificuldades no diagnóstico pode ocorrer em crianças,

adolescentes e adultos. O verdadeiro diagnóstico pode tornar-se mais evidente ao longo do tempo (BRASIL, 2005).

2.5.2 Hipoglicemia

Hipoglicemia é a diminuição dos níveis glicêmicos – com ou sem sintomas – para valores abaixo de 60 mg/dL. Geralmente essa queda leva a sintomas neuroglicopênicos (fome, tontura, fraqueza, dor de cabeça, confusão, coma, convulsão) e a manifestações de liberação do sistema simpático (sudorese, taquicardia, apreensão, tremor).

Pode ocorrer em pacientes que utilizam sulfoniluréias, repaglinida, nateglinida ou insulina. Com a busca crescente do controle metabólico estrito, a ocorrência de hipoglicemia vem aumentando. Os indivíduos que variam muito seu padrão de dieta e exercício físico, que têm longa duração do diabetes, ou que apresentam neuropatia diabética grave têm um maior risco de hipoglicemia, além daqueles que apresentaram uma ou mais hipoglicemias graves recentemente. As situações de risco são: atraso ou omissão de refeições, exercício vigoroso, consumo excessivo de álcool e erro na administração de insulina ou de hipoglicemiante oral.

A grande maioria das hipoglicemias é leve e facilmente tratável pelo próprio paciente. A hipoglicemia pode ser grave quando o paciente ignora ou trata inadequadamente suas manifestações precoces, quando não reconhece ou não apresenta essas manifestações, ou quando a secreção de hormônios contra-reguladores é deficiente – o que pode ocorrer com a evolução da doença. Todo esforço deve ser feito para prevenir tais hipoglicemias graves ou tratá-las prontamente (BRASIL, 2005).

A hipoglicemia induz uma descarga simpatoadrenal aguda com respostas periféricas como tremores e sudorese e um aumento correspondente da concentração de adrenalina na circulação. Marques et al. (1997), Robinson et al (2003), Heller (2008), demonstraram que hipoglicemia leva à ativação do sistema nervoso autônomo, com um conseqüente aumento da circulação de plasma adrenalina e quedas posteriores em potássio. Mudanças consistentes no ECG incluem depressão no intervalo ST, alterações na repolarização ventricular manifestadas no achatamento, inversão da onda T aumento do intervalo QT corrigido (QTc) e dispersão do intervalo QT no ECG. Tais alterações da repolarização cardíaca são marcadores de arritmias

ventriculares, relacionados com risco de morte súbita durante a hipoglicemia grave (HELLER, 2008).

2.6 ALGORITMO LEVENBERG-MARQUARDT

De acordo com as alterações apresentadas no sinal ECG e VCG dos indivíduos com diabetes e na condição de hipoglicemia durante a análise farmacodinâmica, exige a utilização de um ajuste matemático da curva de repolarização ventricular durante os três estudos de caso para identificar novos parâmetros, incluindo os instantes onde as variações são mínimas. O método escolhido, de acordo as suas características para fazer-se o ajuste pelo mínimos quadrados não linear, foi Levenberg-Marquardt.

Problemas de mínimos quadrados têm como objetivo encontrar o melhor ajuste para um conjunto de dados de tal modo que a soma dos quadrados das distâncias (tomadas na vertical) entre o modelo (curva ajustada) e cada um dos pontos dados seja a menor possível. Essas diferenças entre a curva ajustada e cada um dos dados são denominadas resíduos.

Este algoritmo é uma nova versão do algoritmo de Newton-Gauss, incorporando duas novas melhorias. A primeira é a aplicação do método de Marquardt de lidar com a divergência. A segunda é a reformulação da estrutura do algoritmo, utilizando uma função para calcular os resíduos. Isto faz com que a rotina de Newton-Gauss seja muito mais adaptável para novos modelos, com apenas uma função diferente para o cálculo dos resíduos que tem de ser escrita.

A convergência do algoritmo de Newton-Gauss próximo ao mínimo é geralmente excelente. Mas, se os parâmetros iniciais são mal escolhidos, a solução pode apontar no sentido errado. O resultado é um aumento da soma dos quadrados dos resíduos (SSQ), divergência e usualmente falência rápida e dramática do programa. Marquardt, baseados nas idéias de Levenberg, sugeriu um método muito elegante e eficiente para gerir os problemas associados com a divergência: o pseudo-inverso para o cálculo do vetor de deslocamento $\mathbf{r}(\mathbf{p})$ da EQ (20) do algoritmo Newton-Gauss, calculado tradicionalmente como é mostrado na EQ (21) (MAEDER & NEUHOLD, 2007; PRESS, 2007).

$$\delta \mathbf{p} = -\mathbf{J}^+ \mathbf{r}(\mathbf{p}) \quad (\text{EQ. 20})$$

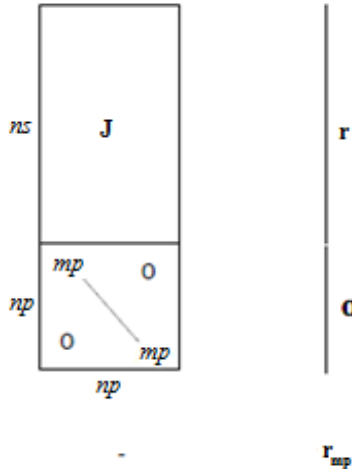
$$\mathbf{J}^+ = (\mathbf{J}^t \mathbf{J})^{-1} \mathbf{J}^t \quad (\text{EQ. 21})$$

Adição de certo número, o parâmetro de Marquardt mp , para os elementos da diagonal principal da matriz quadrada $\mathbf{J}^t\mathbf{J}$ das Jacobianas antes da sua inversão, tem duas consequências: (a) que encurta o deslocamento do vetor $\delta\mathbf{p}$ e, (b) verifica-se a sua direção no sentido do gradiente. Quanto maior o parâmetro de Marquardt, maior é o efeito. Na formulação da matriz, podemos escrever:

$$\delta\mathbf{p} = -(\mathbf{J}^t\mathbf{J} + mp\mathbf{I})^{-1}\mathbf{J}^t\mathbf{r}(\mathbf{p}) \quad (\text{EQ. 22})$$

Dependendo da alteração entre a soma dos quadrados, o parâmetro Marquardt é ajustado; o parâmetro é reduzido em direção a convergência e adicionando de outro modo. Não há regras gerais sobre como exatamente isso deve ser feito em detalhe, isso depende do caso em estudo (PRESS, 2007).

Figura 8. Adicionando o parâmetro Marquardt (mp) para a matriz Jacobiana (\mathbf{J}) e o vetor residual (\mathbf{r}); np é o número de zeros para o fim do vector (\mathbf{r}), ns é o número de filas da matriz Jacobiana (\mathbf{J}).



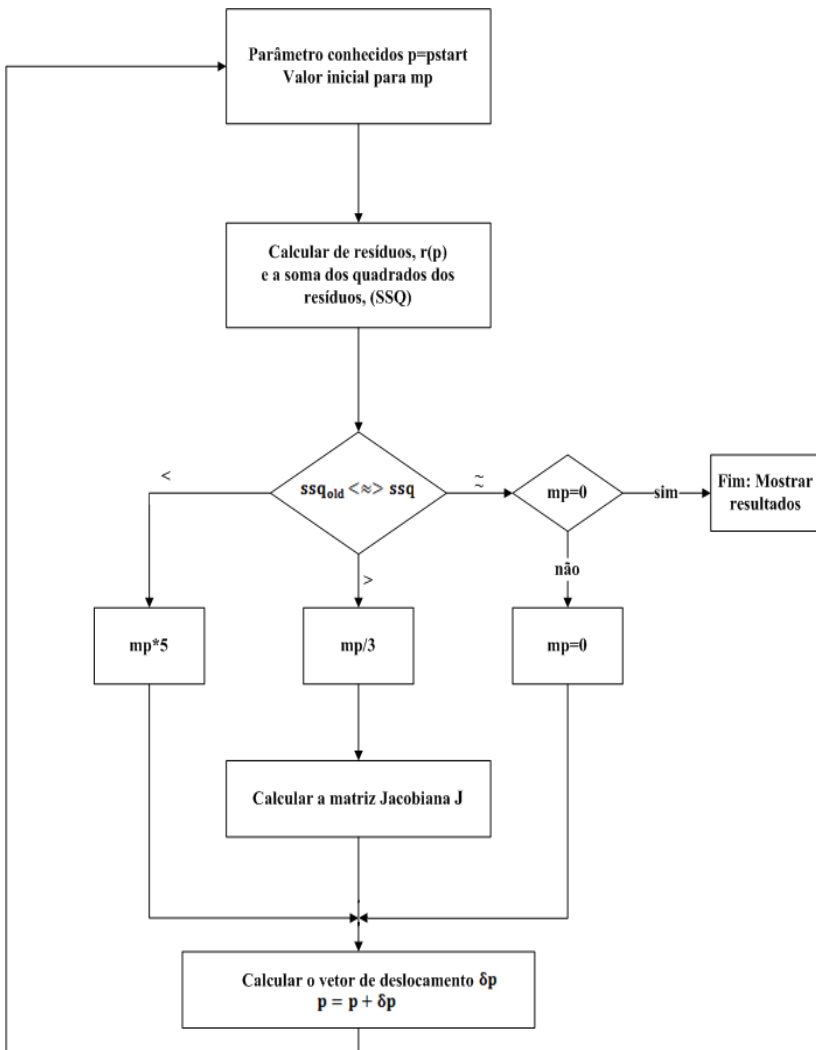
Fonte: Maeder & Neuhold (2007).

Se for necessário, o valor inicial para o parâmetro de Marquardt, mp , em caso de divergência, tem de ser escolhido de forma sensata com conhecimento do problema em consideração, bem como, a sugestão original era utilizar o valor do maior elemento diagonal de $\mathbf{J}^t\mathbf{J}$.

A Figura 9 mostra o algoritmo Levenberg-Marquardt através do fluxograma. Algumas pequenas observações: é possível que o parâmetro de Marquardt atinja um valor elevado e isto resulta em um vetor de mudança muito pequeno. Conseqüentemente, a mudança na soma dos quadrados dos resíduos (SSQ) fica muito pequena e o algoritmo decide prematuramente que o mínimo foi atingido. Para evitar essa seqüência, uma última iteração é feita sem o parâmetro Marquardt ($mp=0$), se o critério de parada é satisfeito, mas mp ainda não é zero, faz uma iteração de novo para garantir o mínimo local (MAEDER & NEUHOLD, 2007).

Para usar o algoritmo Levenberg-Marquardt na minimização de uma função é apenas necessário fazer uma rotina que calcula a função a ser minimizada, um vetor de observações ou valores desejados da função e uma estimativa inicial. O cálculo da matriz Jacobiana pode ser realizada tanto na forma numérica como uma função que dá a estimativa.

Figura 9. O algoritmo de Newton-Gauss após a implementação da estratégia Marquardt.



Fonte: Adaptada de Maeder & Neuhold (2007).

3 METODOLOGIA

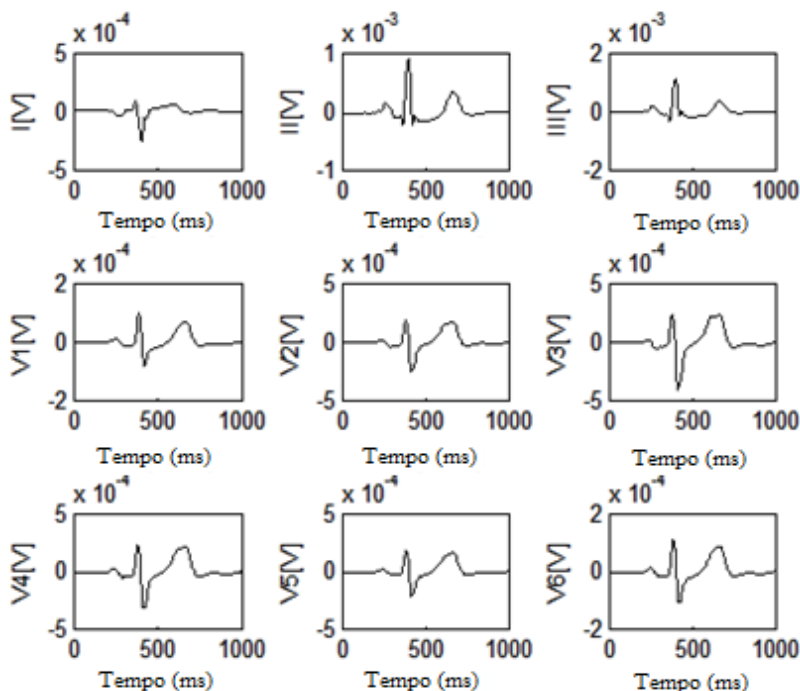
A estratégia foi definida primeiramente pela análise dos sinais dos vetorcardiogramas, que foram processados utilizando a transformada de Dower, obtendo-se o ECG de 12 derivações. Na análise feita, foram observadas algumas características em todas as 12 derivações, mas com ênfase especialmente nas derivações que mostraram melhor as alterações da onda T. As oito derivações independentes (I, II, V1-V6), bem como a derivação III dependente, como é mostrado na Figura 10 mostraram mudanças significativas da repolarização ventricular, nos três estudos de casos:

- Infusão de adrenalina: O conjunto de dados utilizado neste estudo de caso foi os registros de vetorcardiogramas segundo o sistema de eletrodos VCG de Frank (X, Y, Z) de 22 indivíduos com diabetes tipo 1 com idade de 20 a 40 anos para estabelecer o efeito de um estímulo padronizado simpatoadrenal, infusão de adrenalina incremental, na duração do intervalo QT. Os pacientes foram classificados de acordo com as seguintes condições: cinco (05) com neuropatia estabelecida, sete (07) com neuropatia subclínica e dez (10) sem neuropatia. As medições do ECG foram obtidos em 8 intervalos de tempo diferentes para cada paciente: no nível basal antes da infusão de adrenalina; dois períodos de infusão de solução salina, aos 30 e 60 minutos; duas etapas de infusão de adrenalina de 0,01 mcg/kg/min a 90 e 120 minutos; duas etapas de infusão de adrenalina de 0,03 mcg/kg/min, a 150 e 180 minutos e uma última infusão de adrenalina de 0,06 mcg/kg/min a 210 minutos após a situação inicial e a infusão de adrenalina ter sido finalizada. O protocolo do estudo foi aprovado pelo North Sheffield Research Ethics Committee e o Sheffield Teaching Hospitals Research Department (ROBINSON et al, 2003).

- Clampeamento de glicose: O conjunto de dados utilizado neste estudo de caso foram os registros de vetorcardiogramas segundo o sistema de eletrodos VCG de Frank (X, Y, Z) de 18 pacientes diabéticos, com diabetes tipo 1 e idade entre 20 a 40 anos. O objetivo era estabelecer o efeito de um estímulo padronizado simpatoadrenal; o efeito da infusão de insulina (redução incremental da glicose sanguínea) na duração do intervalo QT foi avaliada. As medições foram feitas em 5 passos de tempo diferentes para cada indivíduo: a situação basal antes da infusão de insulina e quatro intervalos específicos de medição (30, 60, 90 e 120 minutos após o começo da infusão de insulina) com a glicose no sangue mantido a 5 mm durante 30 minutos e reduzida a 2,5 mm depois de 30 minutos adicionais. O protocolo do estudo foi aprovado pelo North Sheffield Research Ethics Committee e o Sheffield Teaching Hospitals Research Department (ROBINSON et al, 2003).
- Inalação de salbutamol: O conjunto de dados utilizado neste estudo de caso foram os registros de vetorcardiogramas segundo o sistema de eletrodos VCG de Frank (X, Y, Z) de 29 pacientes diabéticos, com diabetes tipo 1 e idade entre 20 a 40 anos. O objetivo era avaliar a resposta do intervalo QT com respeito à inalação e/ou nebulização de salbutamol (agonistas de adrenocetores beta), para ser usada como um teste de rastreio para prolongamento do intervalo QT durante a hipoglicemia nocturna. As medições foram feitas em 5 passos de tempo diferentes para cada indivíduo: a situação basal antes da inalação e/ou nebulização de salbutamol e quatro intervalos específicos de medição 10, 20, 40 e 60 minutos após a aplicação. O protocolo do estudo foi aprovado pelo North Sheffield Research Ethics Committee e o Sheffield Teaching Hospitals Research Department (ROBINSON et al, 2003, LEE et al, 2005).

Para a implementação da metodologia desenvolvida para a modelagem da curva foi escolhida a derivação II, devido a que mostrou a maior sensibilidade na repolarização ventricular ou onda T, o que pode ser comprovado pela análise geométrica verificando a proximidade na localização do vetor da onda T, como é mostrado na Figura 5.

Figura 10: Derivações independentes e a derivação III do ECG de um indivíduo em situação basal.

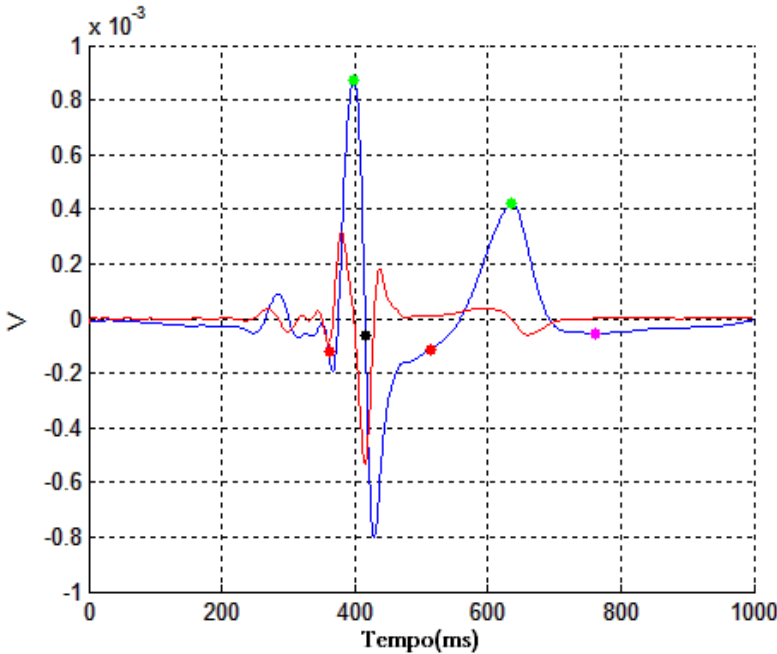


Os sinais dos VCG's foram promediados por intervalos de 5 minutos (em torno de 100 batimentos); a re-amostragem foi feita em 1000Hz; e por último uma etapa de filtragem para remover algumas frequências baixas, altas e de 60Hz, conformada por três filtros digitais: um filtro Butterworth passa-baixas de ordem 5 com frequência de corte de 40Hz, um filtro Butterworth passa-altas de ordem 5 com frequência de corte de 0.5Hz e um filtro notch de 60 Hz. A detecção do complexo P-QRS e a detecção da onda T na derivação II foram realizadas pela transformada *wavelet*, dada pela primeira derivada da função de Gauss

como é mostrado na Figura 11. Além disso, foi feito um processamento do sinal para medir os intervalos RR, ST, QT e calculado o intervalo QT corrigido (QTc Hodges) de acordo com a EQ (23).

$$QT_c(Hodges) = QT + 1.75(HR - 60) \quad (EQ. 23)$$

Figura 11: Detecção do complexo P-QRS e onda T através da transformada *wavelet* da derivação II do ECG.



3.1 MODELAGEM MATEMÁTICA DA ONDA T

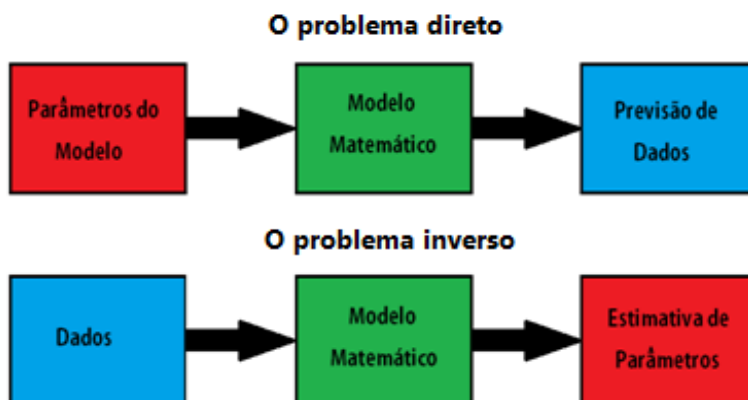
Historicamente, existem vários modelos de decomposição do eletrocardiograma (ECG), alguns destes modelos visam descrever o sinal de ECG em geral, e outros são mais direcionados para extrair informações relevantes relacionadas aos componentes do ECG. Esta última abordagem pode ser particularmente adequada para a análise morfológica, onde uma porção do ECG de particular interesse, como o segmento de repolarização ou onda T (PERDOMO et al., 2012).

A avaliação da repolarização ventricular tem sido focada sobre a sua duração, um parâmetro que pode ser avaliado através da medição da duração, em segundos, do intervalo QT. Embora ele ainda seja considerado um padrão-ouro, a medição do intervalo QT é dificultada pelas limitações tanto metodológicas como fisiopatológica. De fato, a avaliação do fim do intervalo QT não é simples (HARUMI, BURGESS & ABILDSKOV, 1966; XUE & REDDY, 1998; EXTRAMIANA et al., 2010).

Existe atualmente um grande interesse em estudar a repolarização ventricular, devido ao fato de que, patologicamente, um intervalo QT prolongado está relacionado com o aparecimento de eventos cardíacos (ALGRA et al., 1991; ROBINSON et al., 2003; ANTZELEVITCH, 2007). Na Sociedade Européia de Cardiologia e da Administração de Alimentos e Drogas dos EUA (FDA) é recomendado medir o intervalo QT durante a avaliação de novas drogas (MALIK & CAMM, 2001; EXTRAMIANA et al. 2010).

Com os intervalos previamente definido, e focado no intervalo da repolarização ventricular ou onda T procedeu-se a realizar uma abordagem de modelagem desenvolvida através de uma metodologia de um problema inverso, ver Figura 12. Os dados de entrada para este modelo era a onda T detectada previamente pela transformada *wavelet*, portanto precisa-se um modelo matemático para estimar os parâmetros do modelo ou valores que descrevem o sinal. Os dois modelos usados neste trabalho: soma de senos e séries de Fourier serão abordados na continuação.

Figura 12: Diferenças entre o problema direto e o problema inverso.



3.1.1 Ajuste da Onda T através de Séries de Fourier

Segundo Jacques Fourier (1768-1830), qualquer função complexa, periódica ou não periódica, pode ser decomposta numa série de componentes harmônicas de diferentes frequências, mediante as séries de Fourier.

Fourier usou isso como ferramenta analítica no estudo das ondas e dos fluxos de calor. Séries de Fourier são usadas frequentemente em processamento de sinais e análise estatística de séries temporais (WEYL, 1934; RAYLEIGH & LINDSAY, 1945).

A série de Fourier é uma soma de funções senos e cossenos que descrevem um sinal periódico, e pode ser representada em duas formas: forma exponencial (EQ. 24-25) ou forma trigonométrica (EQ. 26).

- Forma exponencial:

$$f(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} c_n e^{\frac{i\pi n t}{L}} \quad (\text{EQ. 24})$$

onde:

$$c_n = \frac{1}{2L} \int_c^{c+2L} f(t) e^{-\frac{i\pi n t}{L}} dt \quad (\text{EQ. 25})$$

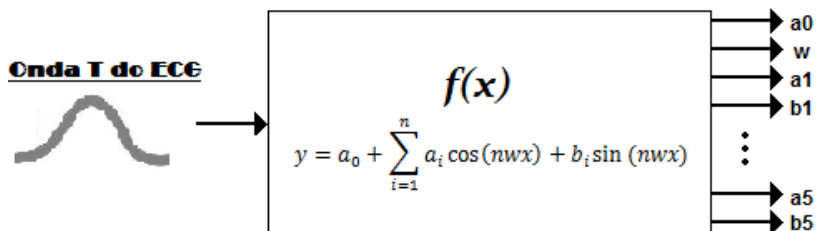
- Forma trigonométrica

$$y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i \cos(nwx) + b_i \sin(nwx) \quad (\text{EQ. 26})$$

A forma trigonométrica foi usada neste trabalho em conjunto com o algoritmo de otimização não lineal de Levenberg Marquardt explicado na seção 2, para fazer a abordagem de modelagem do problema inverso. Na EQ (26), a_0 é um termo constante do modelo conhecido como intercepto, e está associado com o cosseno na expressão $i=0$, a_i e b_i representam as amplitudes dos cossenos e senos respectivamente, w é a frequência fundamental do sinal, e n é o número de termos (harmônicas) da série, no caso $n=5$.

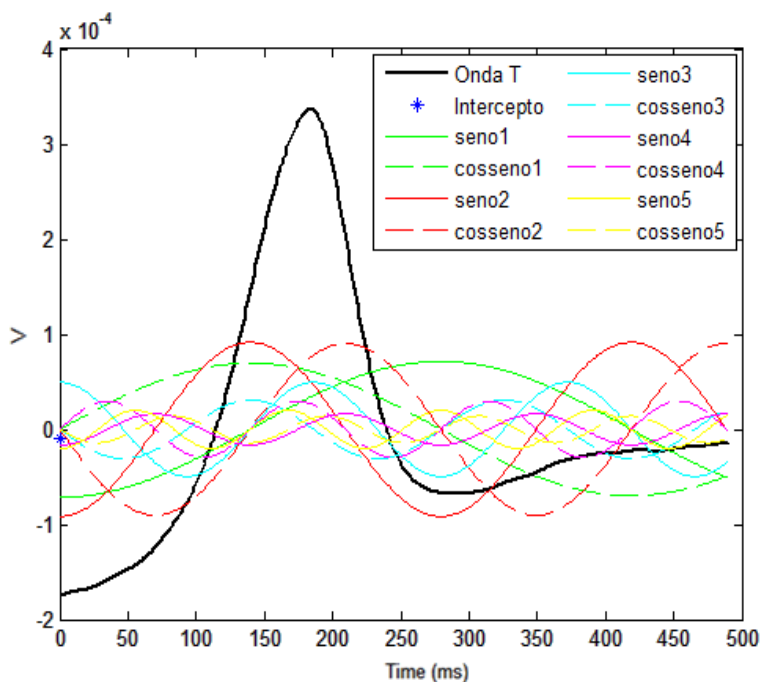
A Figura 13 representa os dados de entrada que é a onda T, o modelo matemático de séries de Fourier na forma trigonométrica usado e a saída do modelo que dá os 12 parâmetros que melhor se ajustam a curva. Os 12 parâmetros obtidos são: a_i , w , a_1 - a_5 , b_1 - b_5 .

Figura 13: Parâmetros obtidos no ajuste da onda T do ECG com o modelo matemático de séries de Fourier.



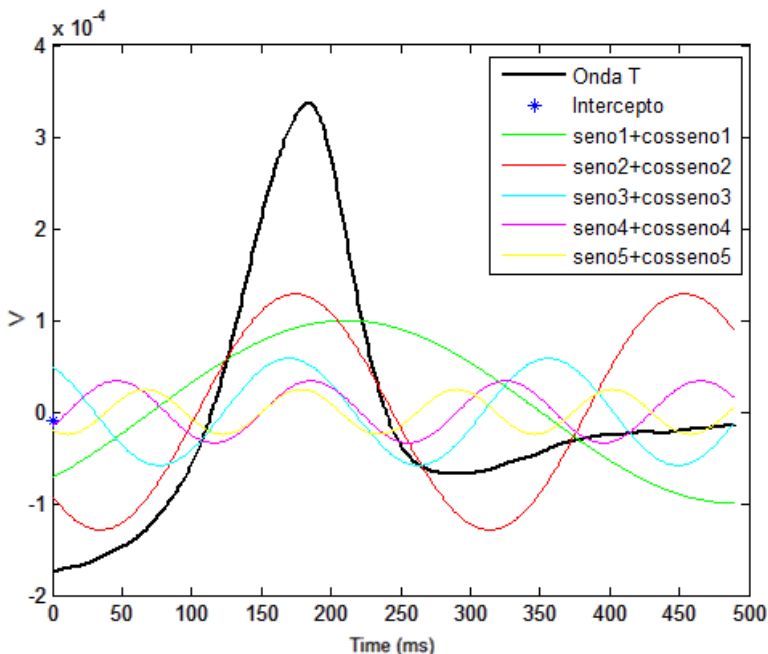
Na Figura 14 são mostradas a onda T (linha preta) e os diversos parâmetros obtidos do ajuste com séries de Fourier. As ondas seno e cosseno têm a mesma cor, onde as linhas dos senos são cheias e as linhas dos cossenos são pontilhadas, respectivamente.

Figura 14: Onda T com as curvas seno e cosseno obtidos do ajuste através de series de Fourier.



Na figura anterior, se observou que se têm ondas senos e cossenos nas mesmas frequências de oscilação, no entanto na Figura 15 se representa a onda T (linha preta) e as componentes obtidas no ajuste com série de Fourier nas cinco frequências (harmônicas) principais.

Figura 15: Onda T com as 5 curvas nas 5 frequências principais obtidas do ajuste através de séries de Fourier.



Algumas características na programação do algoritmo Levenberg-Marquardt seguem a continuação na Tabela 3.

DiffMaxChange: Máxima variação nas variáveis para derivadas de diferenças finitas.

DiffMinChange: Mínima variação nas variáveis para derivadas de diferenças finitas.

MaxFunEvals: Número máximo de avaliações da função permitidos.

Maxiter: Número máximo de iterações permitidas.

TolFun: Limite de Tolerância sobre o valor da função.

TolX: Limite de Tolerância em x .

Tabela 3: Características dos modelos de séries de Fourier e soma de senos.

Algoritmo	Levenberg-Marquardt
<i>DiffMinChange</i>	$1,0 \cdot 10^{-8}$
<i>DiffMaxChange</i>	0,1
<i>MaxFunEvals</i>	600
<i>MaxIter</i>	400
<i>TolFun</i>	$1,0 \cdot 10^{-6}$
<i>TolX</i>	$1,0 \cdot 10^{-6}$

Os valores iniciais dos parâmetros do modelo de série de Fourier estão na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros do modelo de séries de Fourier e seus valores iniciais, assim como seus limites inferiores e superiores.

Parâmetros	Valor inicial	Limite inferior	Limite superior
a_0	0	-Inf	Inf
a_1	0	-Inf	Inf
b_1	0	-Inf	Inf
a_2	0	-Inf	Inf
b_2	0	-Inf	Inf
a_3	0	-Inf	Inf
b_3	0	-Inf	Inf
a_4	0	-Inf	Inf
b_4	0	-Inf	Inf
a_5	0	-Inf	Inf
b_5	0	-Inf	Inf
W	$6,42 \cdot 10^{-3}$	-Inf	Inf

3.1.2 Ajuste da Onda T através de Soma de Senos

Devido a sua morfologia, a onda T pode ser representada como uma função bi-Gaussiana (BGF). A função bi-Gaussiana (BGF) é uma função de cinco parâmetros (A_1 , A_2 , σ_1 , σ_2 e μ), formada por duas funções meia-gaussianas com amplitudes e desvio padrão diferentes (EXTRAMIANA et al. 2010; PERDOMO et al., 2012). Analisando o comportamento da morfologia e fazendo uma analogia com vibrações acústicas, podemos representar a onda T como uma vibração periódica não harmônica, composta pela soma de duas ou mais vibrações harmônicas de diferentes frequências (WEYL, 1934; HOBSON, 1955).

Matematicamente, uma função harmônica é uma função sinusoidal e escreve-se:

$$g(t) = A \sin(2(\pi)ft + a) \quad (\text{EQ. 27})$$

Duas vibrações harmônicas se distinguem pela frequência, amplitude e fase. Usando a mesma estratégia que foi desenvolvida e aplicada no ajuste com séries de Fourier, procedeu-se com o algoritmo de otimização não linear de Levenberg Marquardt explicado na seção 2, fazendo a abordagem de modelagem do problema inverso.

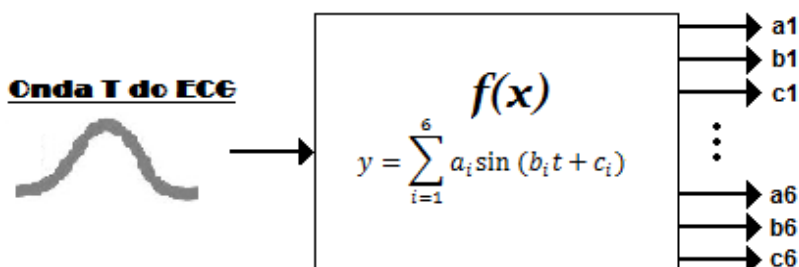
O modelo de soma dos senos foi usado neste trabalho para ajustar a onda T, e é dado pela EQ (28):

$$y = \sum_{i=1}^6 a_i \sin(b_i x + c_i) \quad (\text{EQ. 28})$$

Onde a é a amplitude, b é a frequência, e c é a fase para cada termo sinusoidal. Esta equação está intimamente relacionada com a série de Fourier. A principal diferença deste tipo de ajuste em comparação com o ajuste de séries de Fourier, é que neste modelo na equação inclui-se a fase para cada onda seno, e, além disso, não se inclui um termo constante (intercepto) como no caso de séries de Fourier.

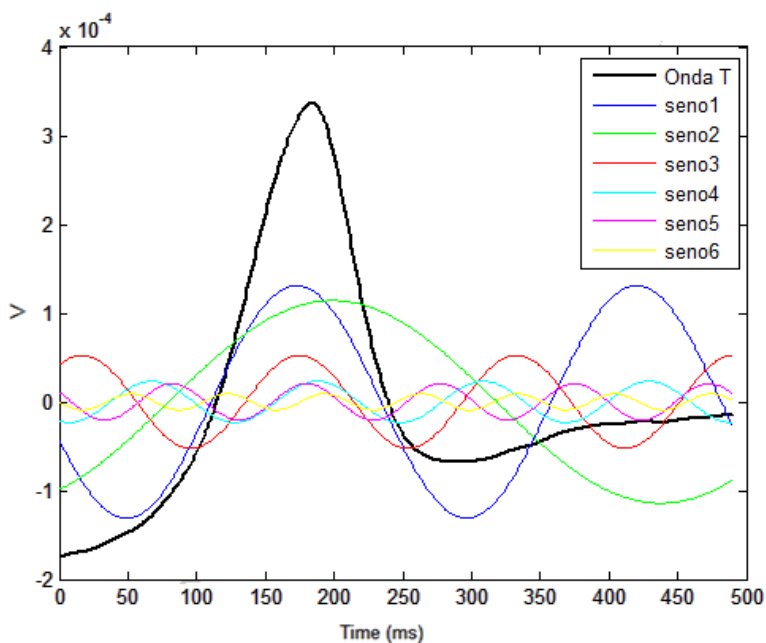
A Figura 16 representa os dados de entrada que é a onda T, o modelo matemático de soma de Senos usado e a saída do modelo que dá os 18 parâmetros que melhor se ajustam a onda T. Os 18 parâmetros obtidos são: a_1 - a_6 , b_1 - b_6 , c_1 - c_6 .

Figura 16: Parâmetros obtidos no ajuste da onda T do ECG com o modelo matemático de soma de senos.



Na Figura 17 são mostradas a onda T (linha preta) e os diversos parâmetros obtidos do ajuste através de soma de senos. Cada uma das 6 ondas senos tem amplitude, frequência e fase diferentes.

Figura 17: Onda T com as 6 ondas senos obtidas do ajuste através de soma de senos.



Os valores iniciais dos parâmetros do modelo de soma de senos estão na Tabela 5.

Tabela 5: Parâmetros do modelo de soma de senos e seus valores iniciais, assim como seus limites inferiores e superiores.

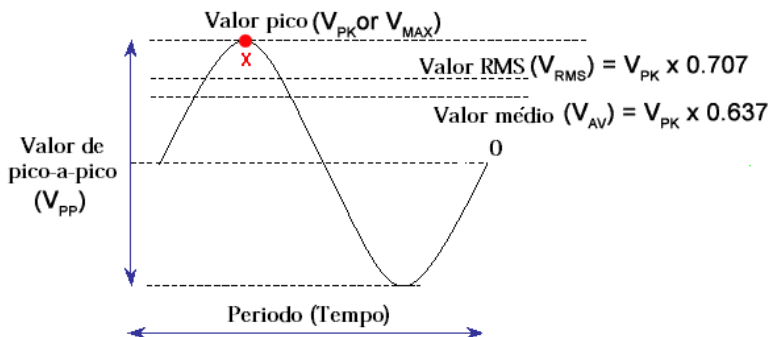
Parâmetros	Valor inicial	Lower	Upper
a_1	$1,83 \times 10^{-4}$	-Inf	Inf
b_1	$1,28 \times 10^{-2}$	0	Inf
c_1	1,41	-Inf	Inf
a_2	$1,38 \times 10^{-4}$	-Inf	Inf
b_2	$2,57 \times 10^{-2}$	0	Inf
c_2	3,077	-Inf	Inf
a_3	$4,90 \times 10^{-5}$	-Inf	Inf
b_3	$5,14 \times 10^{-2}$	0	Inf
c_3	-2,84	-Inf	Inf
a_4	$2,33 \times 10^{-5}$	-Inf	Inf
b_4	$7,71 \times 10^{-2}$	0	Inf
c_4	-2,76	-Inf	Inf
a_5	$1,84 \times 10^{-5}$	-Inf	Inf
b_5	$3,85 \times 10^{-2}$	0	Inf
c_5	$-3,11 \times 10^{-1}$	-Inf	Inf
a_6	$1,59 \times 10^{-5}$	-Inf	Inf
b_6	$6,42 \times 10^{-2}$	0	Inf
c_6	2,554	-Inf	Inf

3.1.3 Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos

Nos dois modelos explicados anteriormente se encontraram 12 e 18 parâmetros, que representaram características dos sinais, tais como amplitude, frequência e fase. A definição de algumas medidas para quantificar as ondas seno e cossenos e como estes parâmetros são necessários para fazer uma análise estatística mais abrangente dos sinais e oferecer ferramentas que ajudem na avaliação dos dois modelos nos estudos de caso.

Na Figura 18, são mostradas algumas medidas estatísticas usadas para quantificar um sinal sinusoidal.

Figura 18: Medidas estatísticas da magnitude de uma onda seno.



Neste estudo foram escolhidas quatro medidas que são usadas para descrever sinais senos e cossenos (IEEE STANDARDS, 2003) e são explicadas na continuação:

- i) Valor eficaz (RMS) : *Root Mean Square*, também conhecido em português como Valor quadrático médio, é a raiz quadrada da média aritmética dos quadrados dos valores de um conjunto de dados. RMS é representada matematicamente como:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |x_n|^2} \quad (\text{EQ. 29})$$

- ii) Raiz de Soma quadrática dos valores (RSSQ) : *Root Sum of Squares*, é a raiz quadrada da soma dos quadrados dos elementos de um conjunto de dados. RSSQ é representada matematicamente como:

$$RSSQ = \sqrt{\sum_{n=1}^N |x_n|^2} \quad (\text{EQ. 30})$$

- iii) Magnitude do pico à magnitude RMS: é a relação entre o maior valor absoluto de X e o valor quadrático médio (RMS) de X.

$$Pico - a - RMS = \frac{\|x\|_{\infty}}{\sqrt{\frac{1}{N}(\sum_{n=1}^N |x_n|^2)}} \quad (EQ. 31)$$

- iv) Diferença pico-a-pico: é a diferença entre os valores de picos máximo e mínimo em X.

$$Pico - a - Pico = 2\sqrt{2}RMS \quad (EQ. 32)$$

3.1.4 Parâmetro LAU

A adrenalina ou epinefrina é um hormônio e um neurotransmissor que é sintetizada na medula adrenal. Um sinal que pode ser induzido por um baixo nível de glicose dispara o mecanismo de liberação de adrenalina na corrente sanguínea. Durante a hipoglicemia, a medula adrenal segrega adrenalina e noradrenalina, e o sistema nervoso simpático aumenta a estimulação alfa e beta. A infusão de adrenalina produz respostas fisiológicas periféricas típicas, com aumento da frequência cardíaca, pressão de pulso e tremor nos dedos, perda de água inalterada da pele e prolongamento do intervalo QT (LEE et al., 2005).

Alguns pesquisadores mostraram que a hipoglicemia e o aumento de catecolaminas associado com esta aumentam o intervalo QT, uma alteração eletrocardiográfica fortemente associado à morte súbita em outros contextos, particularmente com medicamentos (MARQUES et al, 1997; ECKERT & AGARDH, 1998; LEE et al, 2005; NORDIN, 2008). A base celular para o prolongamento do intervalo QT observado é o prolongamento da duração potencial de ação, a qual pode gerar *afterdepolarizations* (EAD). EAD fornece um mecanismo-chave para o desenvolvimento de *Torsade de Pointer* (TdP). Shimizu et al. (1995) demonstraram que infusões de isoprenalina ou adrenalina pode induzir TdP e inversão de onda T em pacientes com síndrome do QT longo.

Adrenalina aumenta a atividade de uma proteína chamada ATPase sódio-potássio, também conhecida como bomba de sódio-potássio, é uma enzima chave que regula o Na⁺ e o K⁺ homeostase em

células animais. Esta catalisa o transporte ATPdependente de três íons de sódio para fora e dois íons de potássio para dentro da célula por ciclo da bomba. O movimento de potássio nas células provoca uma diminuição no potássio no sangue (FÉRAILLE, E.; DOUCET, 2001).

O conjunto de dados utilizado foi os registros de vetorcardiogramas segundo o sistema de eletrodos VCG de Frank (X, Y, Z) de 22 pacientes diabéticos com diabetes tipo 1. Os pacientes foram classificados de acordo com as seguintes condições: dez (10) sem neuropatia, sete (7) com neuropatia subclínica e cinco (5) com neuropatia estabelecida. As medições do ECG foram obtidos em 8 intervalos de tempo diferentes para cada paciente: no nível basal antes da infusão da adrenalina, dois períodos de infusão de solução salina, aos 30 e 60 minutos, duas etapas de infusão adrenalina de 0,01 mcg/kg/min a 90 e 120 minutos, duas etapas de infusão de adrenalina de 0,03 mcg/kg/min, a 150 e 180 minutos e uma última infusão de adrenalina de 0,06 mcg/kg/min a 210 minutos após a situação inicial. O protocolo do estudo foi aprovado pelo *North Sheffield Research Ethics Committee* e o *Sheffield Teaching Hospitals Research Department*.

Foram analisadas algumas variáveis fisiológicas tomadas durante a infusão de adrenalina em indivíduos com diabetes, tais como: frequência cardíaca (HR), glicose no sangue (BG), adrenalina e noradrenalina no sangue, potássio extracelular (K^+), pressão arterial sistólica (SBP), pressão arterial diastólica (DBP). Primeramente foram analisadas estatisticamente com o coeficiente de correlação de Pearson, o qual é um índice que mede a relação linear entre duas variáveis aleatórias quantitativas. Além disso, ao contrário da covariância, a correlação de Pearson é independente da escala de medição das variáveis. Na Tabela 6 são mostrados os resultados mais relevantes da análise feita com o coeficiente de Pearson, se encontraram alguns resultados estatisticamente significativos nas variáveis HR, K^+ , adrenalina e noradrenalina.

Tabela 6. Resultados do coeficiente de Pearson.

	HR	K^+	Adrenalina	Noradrenalina
HR	1	-0,190*	0,321**	0,250**
K^+	-0,190*	1	-0,558**	-0,002

Notas: * A correlação é significativa ao nível 0,05 (bilateral).

** A correlação é significativa ao nível 0,01 (bilateral).

Depois foi necessário realizar uma medição não-paramétrica da dependência estatística entre duas variáveis. Para este propósito foi usado o coeficiente de correlação de Spearman ou *rho* de Spearman. O sinal da correlação de Spearman indica a direção da associação entre X (variável independente) e Y (variável dependente). Se Y tende a aumentar quando X aumenta, o coeficiente de correlação de Spearman é positivo. Se Y tende a diminuir quando X aumenta, o coeficiente de correlação de Spearman é negativo (BARÓ & ALEMANY, 2000). Os resultados são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados do coeficiente de Spearman.

	HR	K ⁺	Adrenalina	Noradrenalina
HR	1	-0,160*	0,278**	0,289**
K ⁺	-0,160*	1	-0,537**	-0,006

Nota: * A correlação é significativa ao nível 0,05 (bilateral).

** A correlação é significativa ao nível 0,01 (bilateral).

Depois de obter os resultados das Tabelas 6 e 7, foi necessário uma análise de agrupamento (cluster), a qual é uma técnica multivariada que busca elementos do grupo (ou variáveis) tentando alcançar homogeneidade máxima em cada grupo e as maiores diferenças entre os grupos. O dendrograma da Figura 19 é a representação gráfica que auxilia na interpretação do resultado da análise de cluster (SPIEGEL, 1992).

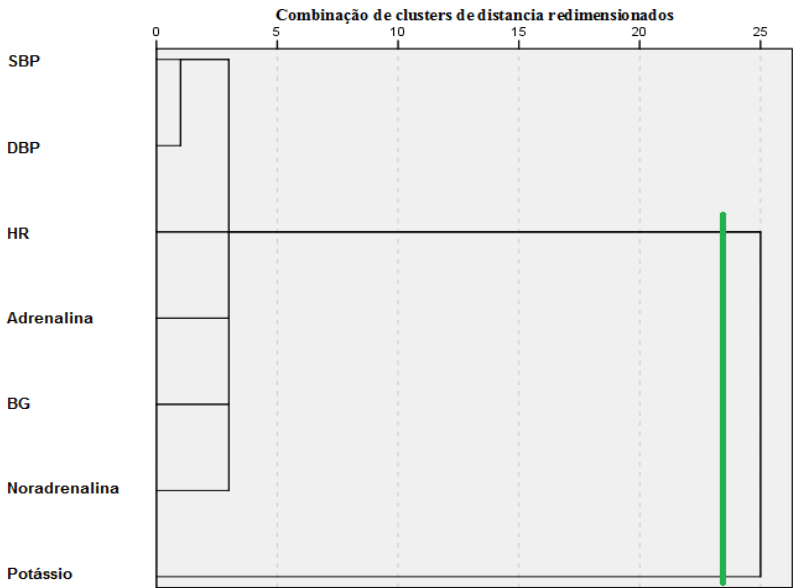
A Figura 19 mostra o dendrograma de agrupamento nas variáveis usando o programa SPSS da IBM, o método utilizado de cluster foi do agrupamento de centróides baseado na medição da distância euclidiana ao quadrado.

O dendrograma também nos ajuda a conhecer a composição de cada grupo em cada etapa: e.g., se quiséssemos fazer uma divisão em dois grupos: a escolha de potássio e a frequência cardíaca são aqueles dois que ficariam isolados (formando um cluster de tamanho 1), e o resto das observações formam um outro grupo (KENNEY & KEEPING, 1962).

Depois das análises tanto dos coeficientes de correlação de Pearson e Spearman, como da análise de cluster, foi encontrado e definido (criado) um parâmetro que representa a razão de mudança da frequência cardíaca com respeito a variação de potássio. O nome dado

para este parâmetro foi LAU (*Latent Adrenaline Unit*) que traduz em português Unidade Oculta de Adrenalina.

Figura 19: Dendrograma das variáveis fisiológicas usadas no estudo.



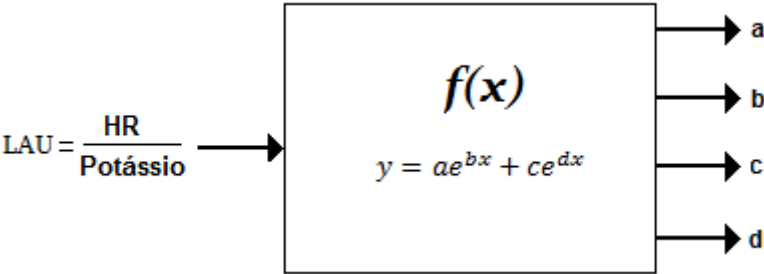
O parâmetro LAU tem um comportamento exponencial; as curvas exponenciais são frequentemente utilizados quando a taxa de variação de uma grandeza proporcional à quantidade inicial de quantidade. O modelo matemático é definido por uma curva exponencial de dois-termos:

$$y = ae^{bx} + ce^{dx} \tag{EQ. 33}$$

Como os coeficientes *a* e *c* são positivos, *y* representa um crescimento exponencial em todos os estudos de caso.

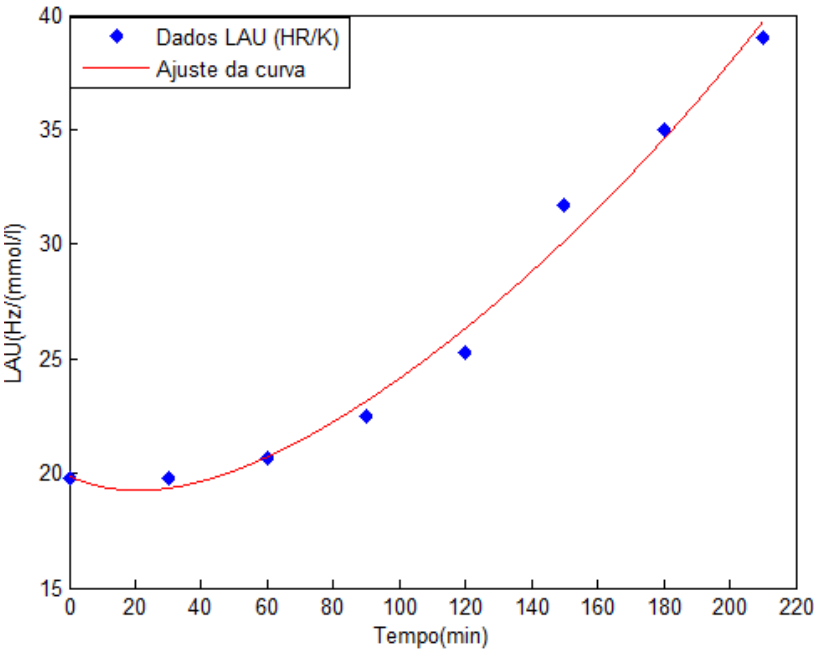
Na abordagem de modelo matemático inverso, foi utilizado o algoritmo de Levenberg-Marquart usado nos dois modelos anteriores, as características do algoritmo são explicadas no capítulo 2.

Figura 20: Modelo matemático de exponencial de dois termos.



Na Figura 21 são mostrados os dados obtidos com o parâmetro LAU em um indivíduo diabético sob efeito de infusão de adrenalina ao longo dos 8 intervalos de tempo (quadros azuis), assim como o ajuste da curva (linha vermelha).

Figura 21. Parâmetro LAU e ajuste com modelo exponencial de dois termos em indivíduo com neuropatia estabelecida.



As relações matemáticas obtidas com o modelo que relacionam o parâmetro LAU, a frequência cardíaca e o potássio extracelular são mostradas nas EQ (34-36).

$$LAU = \frac{HR}{K} = ae^{bx} + ce^{dx} \quad (EQ. 34)$$

Obtendo outras duas equações que relacionam matematicamente tanto a frequência cardíaca como o potássio:

$$HR = K * (ae^{bx} + ce^{dx}) \quad (EQ. 35)$$

$$K = \frac{HR}{ae^{bx} + ce^{dx}} \quad (EQ. 36)$$

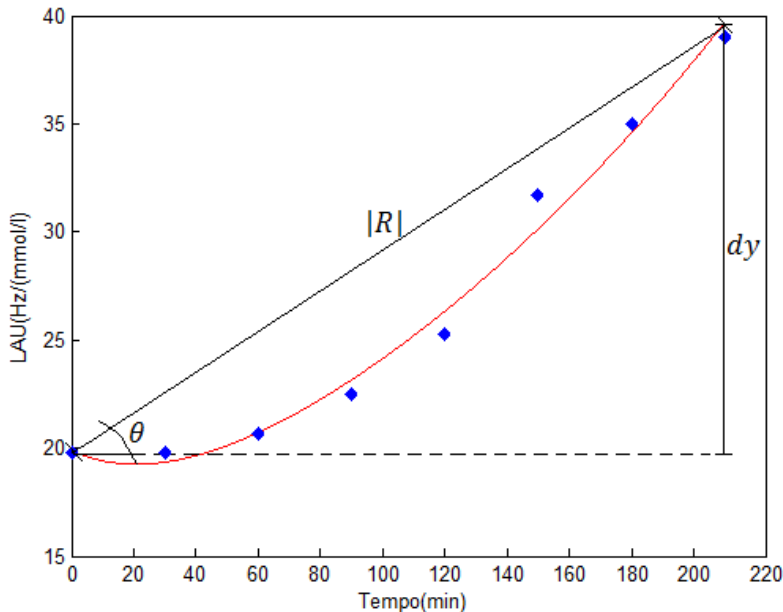
Algumas variáveis adicionais que descrevem o ajuste da curva do parâmetro LAU foram definidas nas EQ (37-39) e representados geometricamente na Figura 22:

$$dy = LAU_{(x=210)} - LAU_{(x=0)} \quad (EQ. 37)$$

$$|R| = \sqrt{(210)^2 + (dy)^2} \quad (EQ. 38)$$

$$Teta(\theta) = \cos^{-1}\left(\frac{210}{|R|}\right) \quad (EQ. 39)$$

Figura 22: Relações geométricas da curva do ajuste no parâmetro LAU para um indivíduo durante o experimento de infusão de adrenalina.

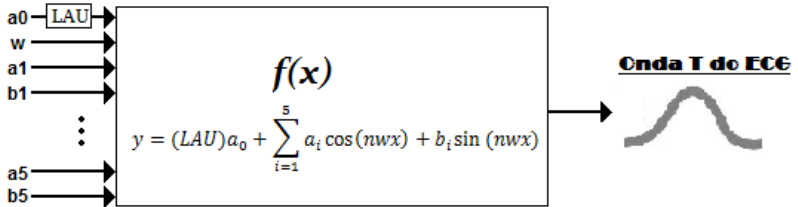


Uma análise final foi juntar o modelo encontrado com o parâmetro LAU e relacioná-lo com os dois modelos anteriores (séries de Fourier e soma de senos), para gerar um modelo macro com a finalidade de poder gerar um modelo que represente as variações da onda T, tendo em conta variáveis fisiológicas como a frequência cardíaca e o potássio, que como já foi demonstrado na análise estatística apresentam uma relação matemática que permite interpolar e extrapolar no tempo baseados no comportamento exponencial apresentado nos indivíduos diabéticos. Na continuação são mostradas as duas equações e os as figuras que relacionam o parâmetro LAU, e os parâmetros obtidos com os dois modelos anteriores.

No modelo de séries de Fourier o parâmetro LAU foi limitado com o intercepto como é mostrado na Figura 23 e na EQ (40), e no modelo de soma de senos com a amplitude da primeira harmônica como é mostrado na Figura 24 e na EQ (41).

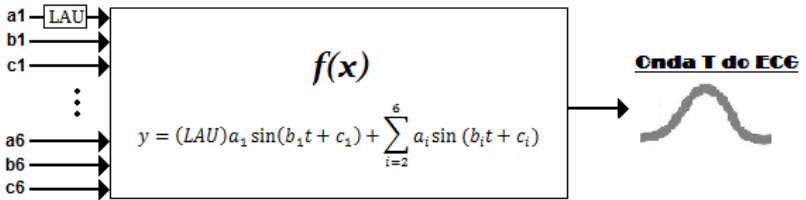
$$y = (LAU)a_0 + \sum_{i=1}^5 a_i \cos(nwx) + b_i \sin(nwx) \quad (\text{EQ. 40})$$

Figura 23: Modelo macro juntando modelo LAU e modelo séries de Fourier.



$$y = (LAU)a_1 \sin(b_1 t + c_1) + \sum_{i=2}^6 a_i \sin(b_i t + c_i) \quad (\text{EQ. 41})$$

Figura 24: Modelo macro juntando modelo LAU e modelo de soma de senos.



4 RESULTADOS

Esta seção apresenta todos os resultados obtidos nas diferentes análises. Em primeiro lugar aborda-se o modelo celular (micro), onde podemos observar as variações que tem a onda T com a diminuição de potássio extracelular. Além disso, uma análise dos três estudos de caso utilizando os dois modelos que foram explicados na seção anterior. Nesta parte foi feito uma análise MANOVA nas variáveis/parâmetros obtidos nos modelo de soma de senos e modelo de séries de Fourier, bem como nas medidas estatísticas da magnitude de ondas senos e cossenos. Finalmente uma análise de discriminantes das diferentes variáveis que descrevem o parâmetro LAU com o fim de classificar diferentes tipos de neuropatia autonômica.

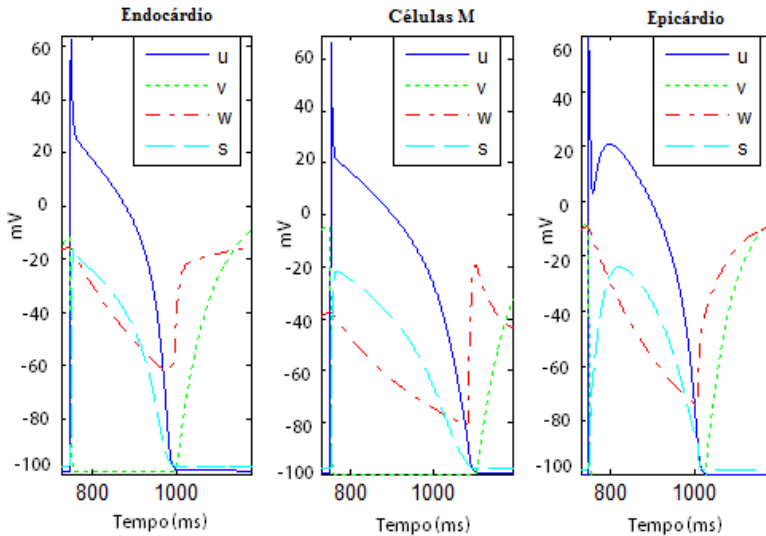
4.1 ECG TRANSMURAL SIMULADO

Prolongamento do intervalo QT, seja congênito ou adquirido, é comumente associado com risco de *Torsade de Pointes* (TdP) ou outras arritmias que se desenvolvem como consequência da amplificação das heterogeneidades elétricas intrínsecas no miocárdio ventricular. Distinções eletrofisiológicas entre os três tipos de células predominantes que compõem o miocárdio ventricular são responsáveis pela dispersão normal da repolarização e gradientes transmurais de tensão que inscrevem a onda T do ECG (ANTZELEVITCH, 2001).

Entre a superfície das camadas do epicárdio e endocárdio estão as células M e células de transição. As células M, a célula de Moe Maçônica "*midmyocardial*", descoberto no início de 1990, foi nomeado em memória de K. Gordon Moe. A característica das células M é a capacidade do seu APD exceder a duração dos potenciais de ação do epicárdio e endocárdio, em resposta a uma diminuição da taxa ou em resposta a agentes que prolongam a duração dos potenciais de ação (ANTZELEVITCH, 2007).

Na Figura 25 são mostradas as três células dos ventrículos cardíacos com as quatro variáveis (u , v , w , s).

Figura 25: Células do Endocárdio (Endo), Epicárdio (Epi) e M, onde u é o potencial de ação (AP), v é a condutância de sódio, w é a condutância de cálcio e s é a condutância de potássio.



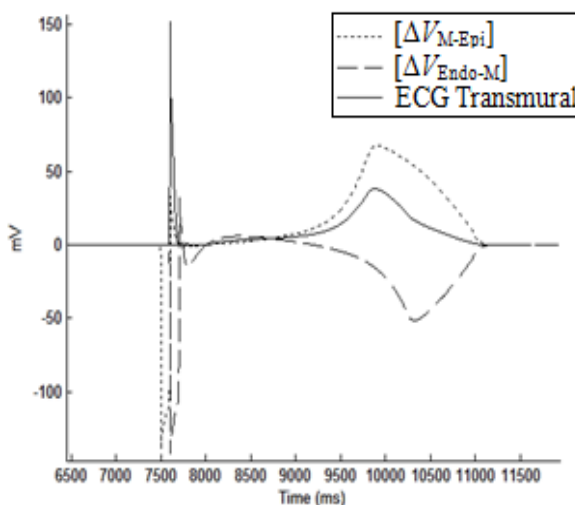
Em condições basais, as células M desempenham o papel determinante na inscrição da onda T eletrocardiográfica. A principal característica das células M é a capacidade de prolongar seu potencial de ação mais do que as células do epicárdio ou endocárdio. As correntes que fluem nos gradientes de tensão de ambos os lados da região M são em grande parte responsáveis pela onda T como é mostrado na Figura 26. A interação entre estas correntes opostas determinam a altura e largura da onda T (ANTZELEVITCH, 2001).

Se estes traços são representativos dos gradientes de tensão opostas em ambos os lados da região M, responsável pela inscrição da onda T, então a soma ponderada dos dois traços devem produzir um traço (traço do meio de agrupamento inferior) que se assemelha ao ECG transmural. Os gradientes de tensão são ponderados para explicar as diferenças de resistividade no tecido entre M e Epi e Endo e as regiões M, obtendo-se assim as correntes opostas de fluxo em ambos os lados da região M.

O ECG transmural foi obtido através da combinação de três sinais matematicamente, os potenciais de ação de células do ventrículo cardíaco, como é mostrado na Figura 26. Existem duas abordagens para fazer essas mudanças: abordagem heterogênea, onde cada efeito é

analisado separadamente para cada potencial de ação das células ventriculares cardíacas e abordagem homogênea, onde o mesmo efeito é analisado para todos os três potenciais de ação. A abordagem homogênea foi utilizada nesta pesquisa.

Figura 26: (linha pontilhada) diferenças computadas de tensão entre as região de epicárdio e a região M [ΔV_{M-Epi}] e (linha tracejada) entre a região M e a região do endocárdio [ΔV_{Endo-M}]. (linha a cheia) ECG Transmural calculado a partir da soma ponderada das duas diferenças anteriores.



4.1.1 Variações na Onda T do ECG Transmural simulado durante infusão de adrenalina

A derivação II do ECG foi a derivação que apresentou a maior sensibilidade e representa com precisão as diferentes mudanças da repolarização ventricular ou onda T do ECG. Na Figura 27 é mostrado as diferentes mudanças em um indivíduo na situação basal e depois de infusões de adrenalina. Notavelmente, o complexo P-QRS do ECG não mostra alterações bruscas ao longo das infusões de adrenalina.

A adrenalina provoca uma diminuição no potássio extracelular (FÉRAILLE, E.; DOUCET, 2001). Na Tabela 8 estão as diferentes medições do intervalo QT, potássio extracelular e o QTc (Hodges) para

um paciente ao longo de infusões de adrenalina. A Tabela 8 mostra um decréscimo de potássio 17,5% entre a situação basal e a última infusão de adrenalina. Segundo esse decréscimo de potássio, foi simulado o ECG transmural com um decréscimo de 15% da corrente de potássio (Iso), a qual no modelo BCF representa, aproximadamente, as diferentes correntes de potássio, como é mostrado na Figura 28.

Figura 27. Derivação II do ECG na situação basal e infusões de adrenalina em 120 minutos e 180 minutos.

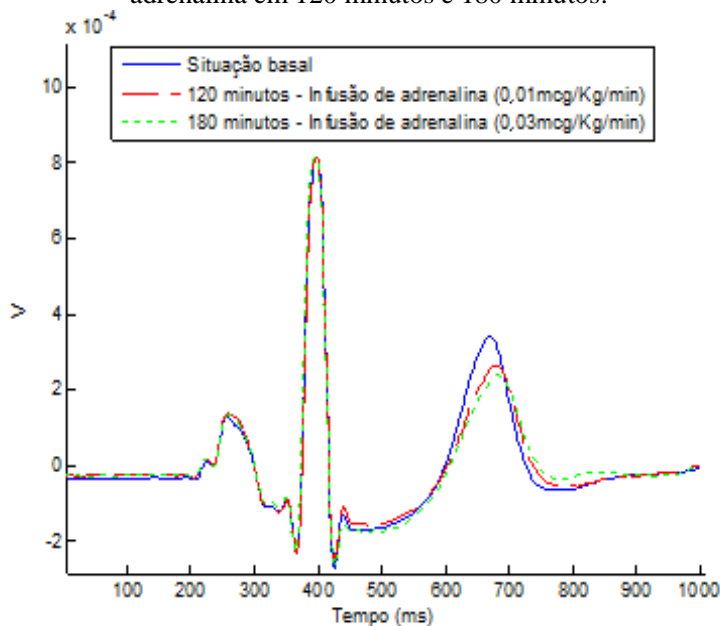


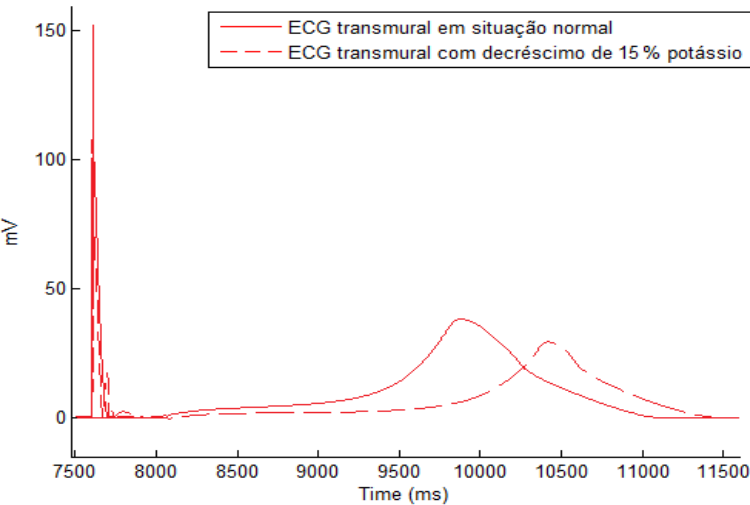
Tabela 8. Medições do intervalo QT, QTc Hodges e potássio extracelular em intervalos de tempo diferentes durante a infusão de adrenalina.

Tempo	QT (ms)	QTc Hodges (ms)	HR (bpm)	Potássio Extracelular (mmol/l)
Situação Basal	421	416	57	4,0
0.9% Saline*	425	418	56	4,0
0.9% Saline*	425	418	56	4,0
0.01mcg/Kg/min**	443	438	57	4,1
0.01mcg/Kg/min**	449	442	56	3,8
0.03mcg/Kg/min**	531	526	57	3,7
0.03mcg/Kg/min**	517	512	57	3,6
0.06mcg/Kg/min**	515	517	61	3,3
Recuperação	440	445	63	--

* Infusão salina
** Infusão de adrenalina

Além disso, a Figura 28 mostra como no ECG transmural simulado apresenta um aumento do intervalo QT e um decréscimo na amplitude da onda T com a diminuição do potássio extracelular, o qual esta de acordo com os dados experimentais na Figura 27 e da Tabela 8.

Figura 28: ECG transmural obtidos sob condição normal [I_{so}] e uma diminuição de 15% de [I_{so}].



4.2 ESTUDO DE CASO: CLAMPEAMENTO DE GLICOSE

4.2.1 Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros do Modelo de Soma de Senos no estudo de caso de Clampeamento de Glicose

Usando SPSS da IBM para a análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros obtidos no modelo de soma de senos (18 parâmetros) no estudo de caso de clampeamento de glicose, mostrou resultados estatisticamente significativos para os parâmetros a_2 , a_6 e b_1 , como é mostrado na Tabela 9.

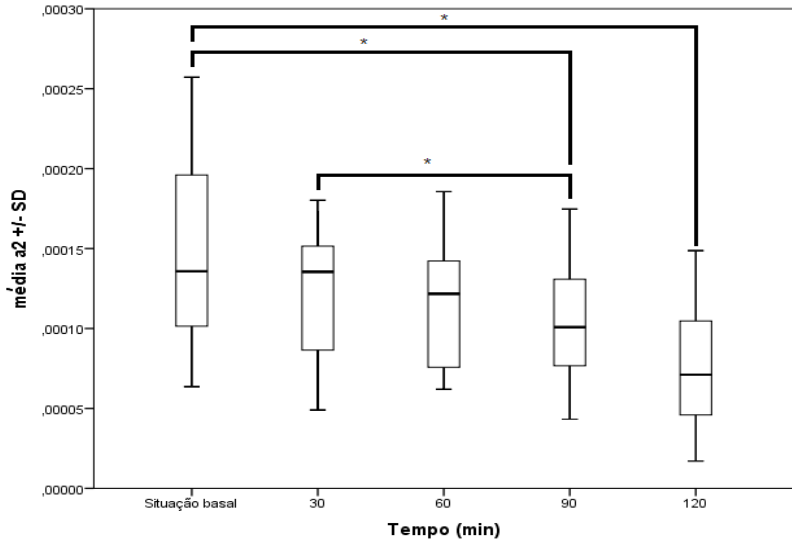
Tabela 9: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros a_2 , a_6 e b_1 .

Variável Dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	p
a_2	Situação basal	30 minutos	0,403
		60 minutos	0,127
		90 minutos	0,007*
		120 minutos	0,00*
	30 minutos	Situação basal	0,403
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	0,018*
a_6	Situação basal	30 minutos	1,000
		60 minutos	0,038*
		90 minutos	0,233
		120 minutos	0,005*
b_1	60 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	0,879
		90 minutos	0,987
		120 minutos	0,013*

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

Na Figura 29, pode-se observar o comportamento do parâmetro a_2 , o qual apresentou um comportamento estatisticamente significativo entre os intervalos de situação basal (tempo=0 min) e os passos de tempo 4 (90 minutos) e 5 (120 minutos).

Figura 29. Comportamento do parâmetro a_2 durante clampeamento de glicose no tempo.



Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

4.2.2 Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros de Modelo de Séries de Fourier no estudo de caso de Clampeamento de Glicose

Os parâmetros obtidos no modelo de séries de Fourier (12 parâmetros), no estudo de caso de clampeamento de glicose foram analisados usando o SPSS da IBM, para realizar a análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni. A análise mostrou resultados estatísticos significativos para o parâmetro w como é mostrado na Tabela 10.

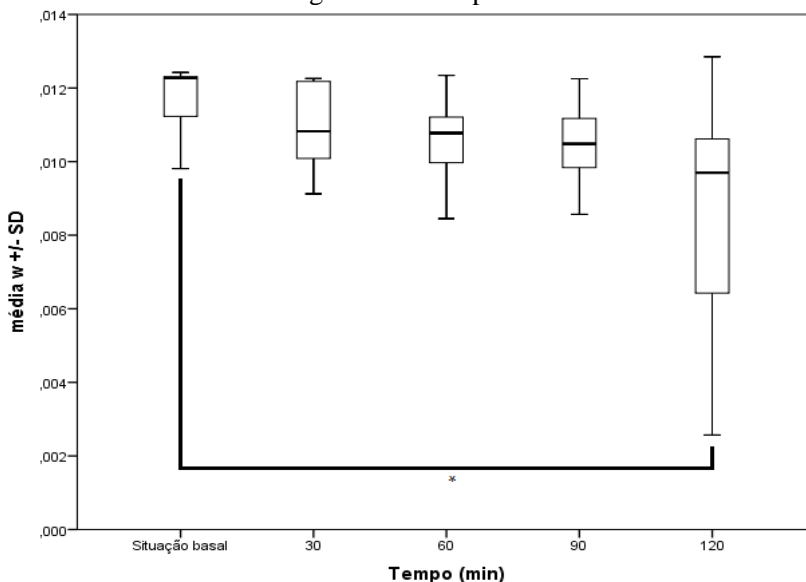
Tabela 10: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro w .

Variável Dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	<i>p</i>
<i>w</i>	Situação basal	30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	0,091
		120 minutos	0,005*

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

Na Figura 30, pode-se observar o comportamento do parâmetro w , o qual apresentou um comportamento estatisticamente significativo entre os intervalos de situação basal (tempo=0 min) e o último passo de tempo (tempo=5) em 120 minutos.

Figura 30. Comportamento do parâmetro w durante clampeamento de glicose no tempo.



Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

4.2.3 Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros das Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos no estudo de caso de Clampeamento de Glicose

Os parâmetros das medidas estatísticas das ondas senos e cossenos que já foram abordados na seção 3.2.3 (*RMS*, *RSSQ*, *Pico-a-RMS* e *Pico-a-pico*) dos modelos soma de senos (24 medidas estatísticas) e séries de Fourier (60 medidas estatísticas) foram analisados, utilizando o SPSS da IBM, para realizar a análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni. Nos Quadros 1 e 2 são mostrados os diferentes termos, nos quais serão calculadas as quatro medidas estatísticas explicadas anteriormente. O modelo de séries de

Fourier tem o maior número de medidas estatísticas de acordo ao seu número de termos (15) como é mostrado no Quadro 1.

Quadro 1: Termos do modelo de séries de Fourier.

Termo	Valor
Termo1	$a_1 \cos(wt)$
Termo2	$b_1 \sin (wt)$
Termo3	$a_2 \cos(2wt)$
Termo4	$b_2 \sin (2wt)$
Termo5	$a_3 \cos(3wt)$
Termo6	$b_3 \sin (3wt)$
Termo7	$a_4 \cos(4wt)$
Termo8	$b_4 \sin (4wt)$
Termo9	$a_5 \cos(5wt)$
Termo10	$b_5 \sin (5wt)$
Termo11	$a_1 \cos(wt) + b_1 \sin (wt)$
Termo12	$a_2 \cos(2wt) + b_2 \sin (2wt)$
Termo13	$a_3 \cos(3wt) + b_3 \sin (3wt)$
Termo14	$a_4 \cos(4wt) + b_4 \sin (4wt)$
Termo15	$a_5 \cos(5wt) + b_5 \sin (5wt)$

Quadro 2: Termos do modelo de soma de senos.

Termo	Valor
Termo1	$a_1 \sin (b_1 t + c_1)$
Termo2	$a_2 \sin (b_2 t + c_2)$
Termo3	$a_3 \sin (b_3 t + c_3)$
Termo4	$a_4 \sin (b_4 t + c_4)$
Termo5	$a_5 \sin (b_5 t + c_5)$
Termo6	$a_6 \sin (b_6 t + c_6)$

- i) Os parâmetros obtidos nas medidas estatísticas das ondas senos do modelo de soma de senos (24 medidas estatísticas) no estudo de caso de clameamento de glicose foram analisados usando análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni para encontrar relações estatísticas entre as variáveis. A análise mostrou resultados estatísticos

significativos para os seguintes parâmetros: *RMS3* (*RMS* do Termo 3), *RSSQ3* (*RMS* do Termo 3), *pico-a-pico3* (*pico-a-pico* do Termo 3), *pico-a-RMS1* (*pico-a-RMS* do Termo 1) e *pico-a-pico1* (*pico-a-pico* do Termo 1). Os resultados do teste post hoc de Bonferroni para estes parâmetros é mostrado na Tabela 11.

Tabela 11: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros *RMS3*, *RSSQ3*, *pico-a-RMS1*, *pico-a-pico1* e *pico-a-pico3*.

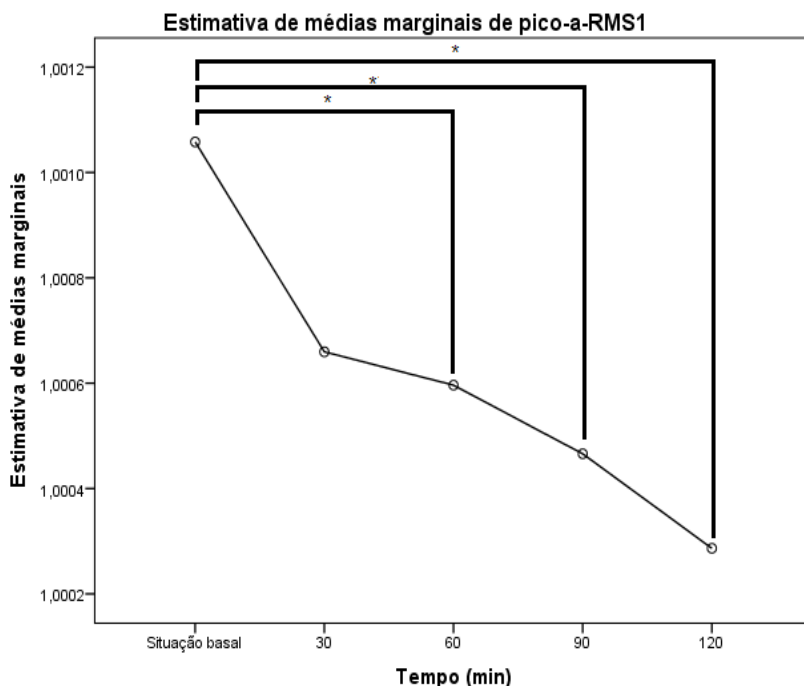
Variável dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	<i>p</i>
<i>RMS do Termo 3</i>	60 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	0,860
		90 minutos	0,958
		120 minutos	0,013*
<i>RSSQ do Termo 3</i>	60 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	0,860
		90 minutos	0,958
		120 minutos	0,013*
<i>pico-a-RMS do Termo 1</i>	Situação basal	30 minutos	0,101
		60 minutos	0,030*
		90 minutos	0,002*
		120 minutos	0,000*
<i>pico-a-pico do Termo 1</i>	Situação basal	30 minutos	0,094
		60 minutos	0,008*
		90 minutos	0,001*
		120 minutos	0,000*
<i>pico-a-pico do Termo 3</i>	60 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	0,879
		90 minutos	0,987
		120 minutos	0,013*

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

O comportamento do parâmetro *pico-a-RMS1* ao longo do tempo durante o estudo de caso de clampeamento de glicose é representado através do gráfico de estimativa de médias marginais, apresentando um comportamento estatisticamente significativo entre os intervalos de situação basal (tempo=0 min) e os passos de tempos 2 (60

minutos), 3 (90 minutos) e 4 (120 minutos) como é mostrado na Figura 31.

Figura 31: Comportamento do parâmetro *pico-a-RMS* do Termo 1 durante clampeamento de glicose no tempo.



Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

- ii) Os parâmetros obtidos nas medidas estatísticas das ondas senos e cossenos do modelo de séries de Fourier (60 medidas estatísticas) no estudo de caso de clampeamento de glicose foram analisados usando análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni. O parâmetro *pico-a-RMS* (Termo 11) teve resultados estatísticos significativos nos intervalos de tempo de situação basal (tempo=0 min) com respeito aos intervalos de tempo 3 (90 minutos) e 4 (120 minutos), como é mostrado na Tabela 12.

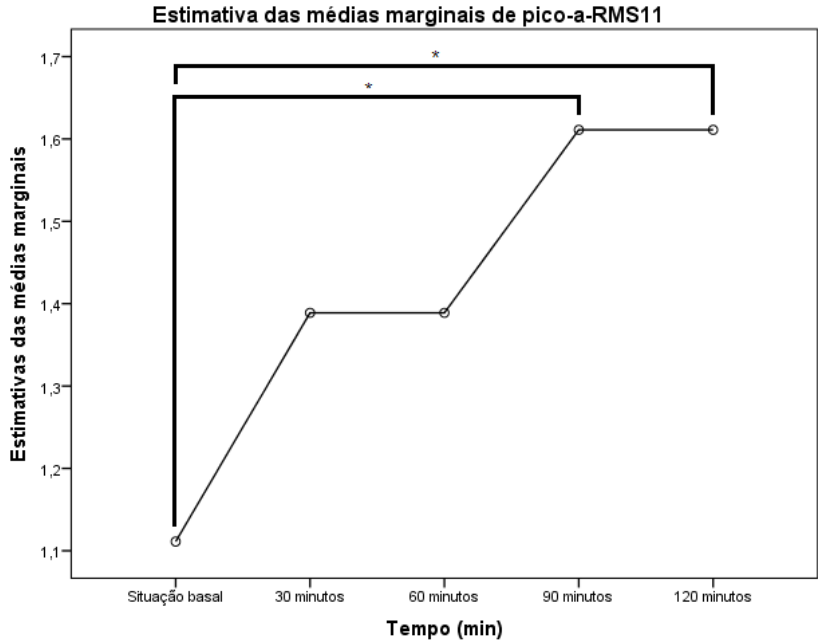
Tabela 12: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro *pico-a-RMS* do termo 11 durante clampeamento de glicose.

Variável Dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	<i>p</i>
<i>pico-a-RMS</i> do Termo 11	Situação basal	30 minutos	0,807
		60 minutos	0,807
		90 minutos	0,020*
		120 minutos	0,020*

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

Na Figura 32, pode-se observar o comportamento do parâmetro *pico-a-RMS1* (*pico-a-RMS* do Termo 1), o qual apresentou um comportamento estatisticamente significativo entre os intervalos de situação basal (tempo=0 min) e os passos de tempos 3 (90 minutos) e 4 (120 minutos).

Figura 32: Comportamento do parâmetro *pico-a-RMS* do Termo 11 durante clampeamento de glicose no tempo.



Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

4.3 ESTUDO DE CASO: INALAÇÃO DE SALBUTAMOL

4.3.1 Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros das Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos no estudo de caso de Inalação de Salbutamol

Os parâmetros obtidos nas medidas estatísticas das ondas senos e cossenos do modelo de séries Fourier (60 medidas estatísticas) no estudo de caso de inalação de salbutamol, usando a análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni, mostrou resultados estatisticamente significates para o parâmetro *pico-a-RMS11* (*pico-a-RMS* do Termo 11), como é mostrado na Tabela 13.

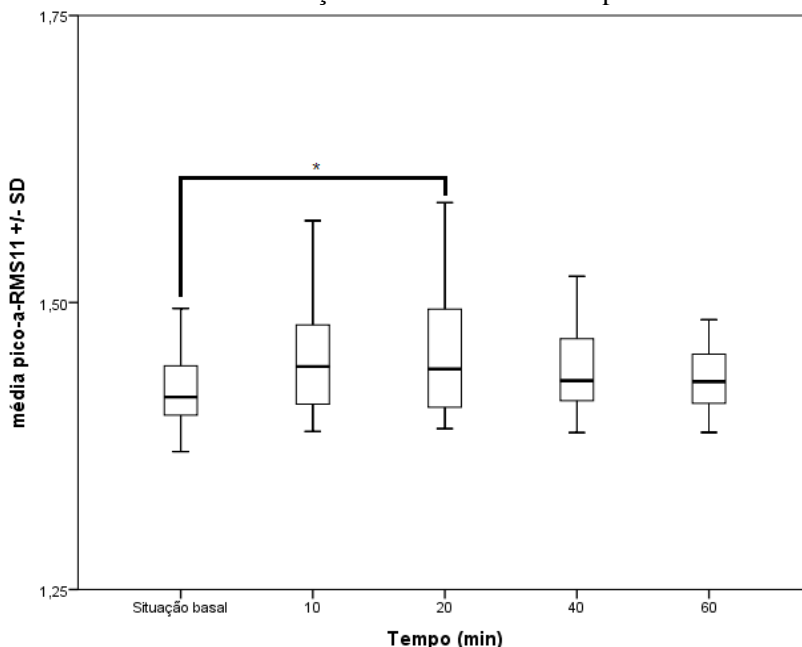
Tabela 13: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro *pico-a-RMS* do termo 11 durante inalação de salbutamol.

Variável dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	<i>p</i>
<i>pico-a-RMS do termo 11</i>	Situação basal	10 minutos	0,271
		20 minutos	0,035*
		40 minutos	1,000
		60 minutos	1,000

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

O comportamento do parâmetro *pico-a-RMSI* é mostrado na Figura 33, pode-se observar o comportamento estatisticamente relevante que apresentou entre os intervalos de situação basal (tempo=0 min) e o intervalo de tempo 2 (60 minutos).

Figura 33: Comportamento do parâmetro *pico-a-RMS* do termo 11 durante inalação de salbutamol no tempo.



Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

4.4 ESTUDO DE CASO: INFUSÕES DE ADRENALINA

4.4.1 Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros do Modelo de Soma de Senos no Estudo de Caso de Infusão de Adrenalina

Os parâmetros obtidos no modelo de soma de senos (18 parâmetros) no estudo de caso de infusão de adrenalina, analisados usando o SPSS da IBM para a análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni, apresentou um resultados relevante para o parâmetro a_4 , como é mostrado na Tabela 9.

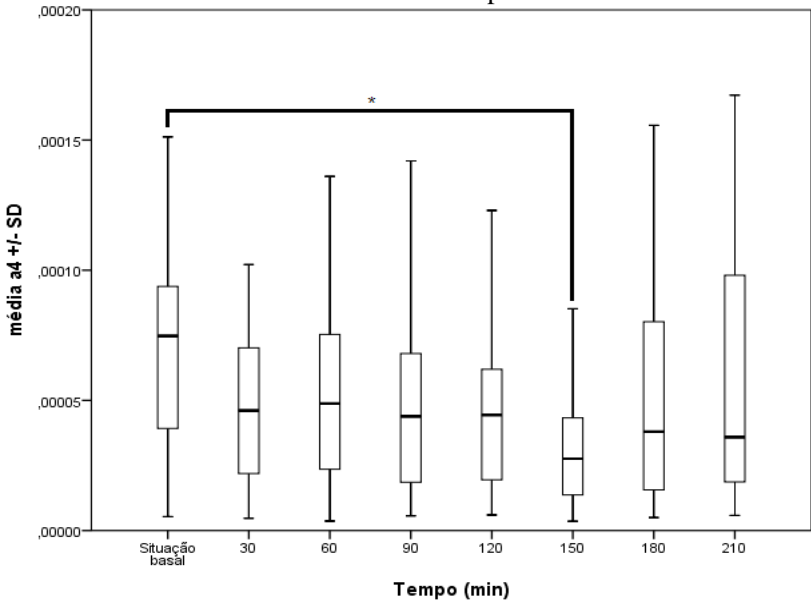
Tabela 14: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro do parâmetros a_4 durante infusão de adrenalina.

Variável dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	p
a_4	Situação basal	30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	0,867
		150 minutos	0,016*
		180 minutos	1,000
		210 minutos	1,000

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

Nos intervalos de tempo de situação basal (tempo=0 min) e o passo de tempo 5 (150 minutos), o parâmetro a_4 apresentou um comportamento estatisticamente significativo, o qual é representado na Figura 34.

Figura 34. Comportamento do parâmetro a_4 durante infusão de adrenalina no tempo.



Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

4.4.2 Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros do Modelo de Séries de Fourier no estudo de caso de Infusão de Adrenalina

Os parâmetros obtidos no modelo de séries de Fourier (12 parâmetros), usando o SPSS da IBM, e usando para a análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni. Resultados estatísticos significantes para o parâmetro w em todos os diferentes intervalos de tempo foram obtidos, como é mostrado na Tabela 15.

Tabela 15: Dados estatísticos MANOVA do parâmetro w .

(continua)

Variável dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	p
w	Situação basal	30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	1,000
		150 minutos	0,000 [*]
		180 minutos	0,000 [*]
		210 minutos	0,000 [*]
	30 minutos	Situação basal	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	1,000
		150 minutos	0,000 [*]
		180 minutos	0,000 [*]
		210 minutos	0,000 [*]
	60 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	1,000
		150 minutos	0,000 [*]
		180 minutos	0,000 [*]
		210 minutos	0,000 [*]
	90 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		120 minutos	1,000
		150 minutos	0,124

Tabela 15: Dados estatísticos MANOVA do parâmetro *w*.

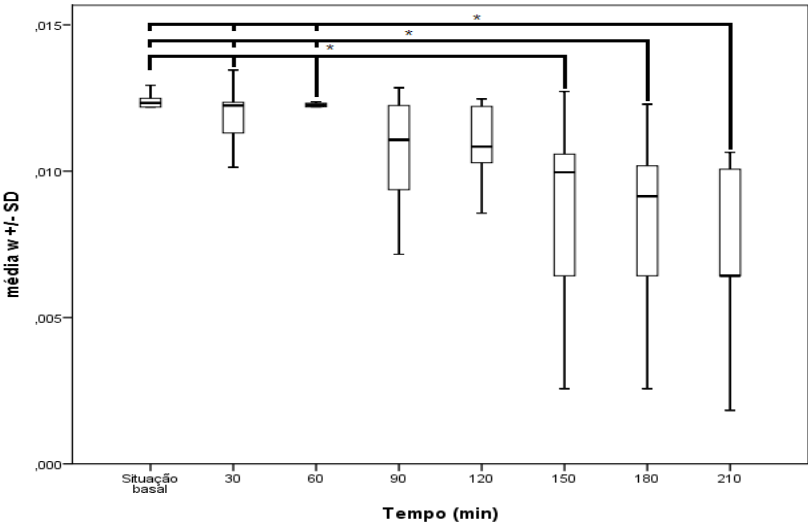
(conclusão)

Variável dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	<i>p</i>
<i>w</i>	90 minutos	180 minutos	0,030 [*]
		210 minutos	0,002 [*]
	120 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		150 minutos	0,042 [*]
		180 minutos	0,009 [*]
		210 minutos	0,000 [*]

Nota: ^{*} A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

O parâmetro *w* apresentou uma diferença estatística entre todos os intervalos de tempo com respeito às últimas três infusões de adrenalina. O comportamento do parâmetro *w* ajuda na avaliação dos intervalos de situação basal (tempo=0 min) e os três seguintes intervalos de tempo 2-4 (30, 60 e 90 minutos), com respeito aos passos de tempo 5 (180 minutos), 6 (210 minutos) e 7 (240 minutos).

Figura 35. Comportamento do parâmetro *w* durante infusão de adrenalina no tempo.



Nota: ^{*} A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

4.4.3 Análise Multivariada de Variância com os Parâmetros das Medidas Estatísticas da Magnitude de Ondas Senos e Cossenos no estudo de caso de Infusão de Adrenalina

Os parâmetros das medidas estatísticas das ondas senos e cossenos (*RMS*, *RSSQ*, *Pico-a-RMS* e *Pico-a-pico*) dos modelos soma de senos (24 medidas estatísticas) e séries de Fourier (60 medidas estatísticas), foram analisados usando o software SPSS da IBM, empregando a análise estatística MANOVA com o teste post hoc de Bonferroni.

- i) Os parâmetros *RMS2* (Termo 2) e *RSSQ* (Termo 2) obtidos nas medidas estatísticas das ondas senos do modelo de soma de Senos (24 medidas estatísticas) durante infusões de adrenalina mostraram resultados significativamente estatísticos, como é mostrado na Tabela 16.

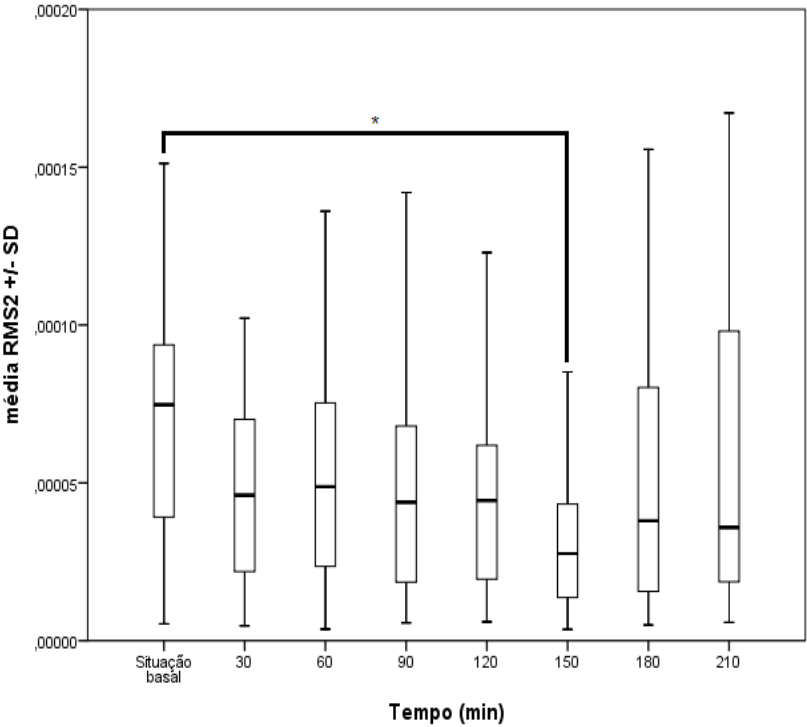
Tabela 16: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni dos parâmetros *RMS2* e *RSSQ2* das medidas das ondas senos do modelo de soma de senos durante infusão de adrenalina.

Variável dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	<i>p</i>
<i>RMS do Termo 2</i>	Situação basal	30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	0,867
		150 minutos	0,016*
		180 minutos	1,000
		210 minutos	1,000
<i>RSSQ do Termo 2</i>	Situação basal	30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	0,867
		150 minutos	0,016*
		180 minutos	1,000
		210 minutos	1,000

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

O parâmetro *RMS2* no estudo de caso de infusão de adrenalina, apresentou um comportamento estatisticamente relevante entre os intervalos da situação basal (tempo=0 min) e o passo de tempo 5 (150 minutos).

Figura 36: Comportamento do parâmetro *RMS* do Termo 2 durante infusão de adrenalina no tempo.



Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

- ii) Os parâmetros obtidos nas medidas estatísticas das ondas senos e cossenos do modelo de series Fourier (60 medidas estatísticas) no estudo de caso de infusões de adrenalina, mostrou resultados significativamente estatísticos para o parâmetro *pico-a-RMS11* (*pico-a-RMS* do Termo 11), como é mostrado na Tabela 17.

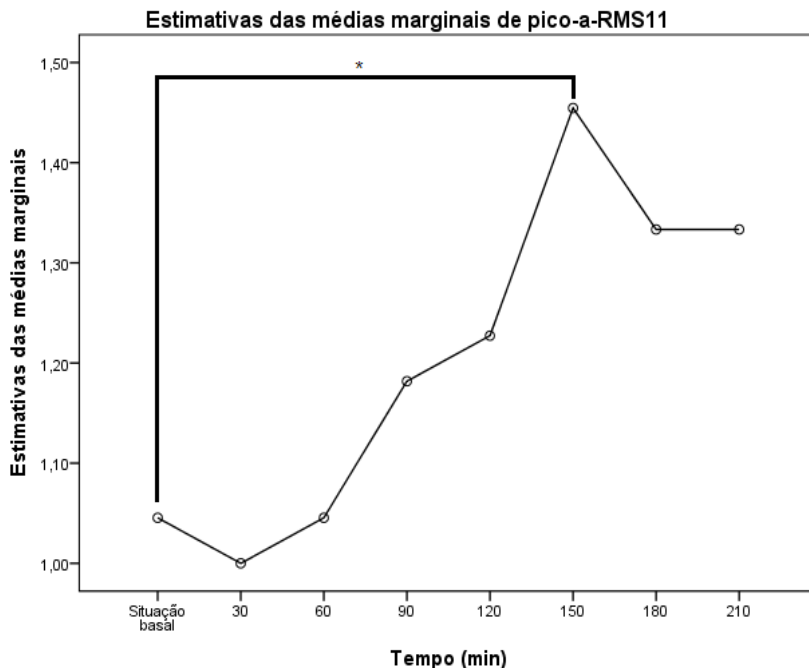
Tabela 17: Dados estatísticos encontrados com o teste post hoc de Bonferroni do parâmetro *pico-a-RMS* do termo 11 durante infusão de adrenalina.

Variável dependente	(I) Tempo	(J) Tempo	<i>p</i>
<i>pico-a-RMS</i> do Termo 11	Situação basal	30 minutos	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	1,000
		150 minutos	0,013*
		180 minutos	0,385
		210 minutos	0,385
	30 minutos	Situação basal	1,000
		60 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	1,000
		150 minutos	0,003*
		180 minutos	0,125
		210 minutos	0,125
	60 minutos	Situação basal	1,000
		30 minutos	1,000
		90 minutos	1,000
		120 minutos	1,000
		150 minutos	0,013*
		180 minutos	0,385
		210 minutos	0,385

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

O parâmetro *pico-a-RMS11* apresentou de novo um comportamento estatisticamente importante entre os intervalos de situação basal (tempo=0 min), 1 (30 minutos) e 2 (60 minutos) com respeito ao intervalo de tempo 5 (150 minutos). A Figura 37 mostra as estimativas das médias marginais com o fim de representar a resposta média para cada fator, ajustado para quaisquer outras variáveis no modelo.

Figura 37: Comportamento do parâmetro *pico-a-RMS* do Termo 11 durante infusão de adrenalina no tempo.

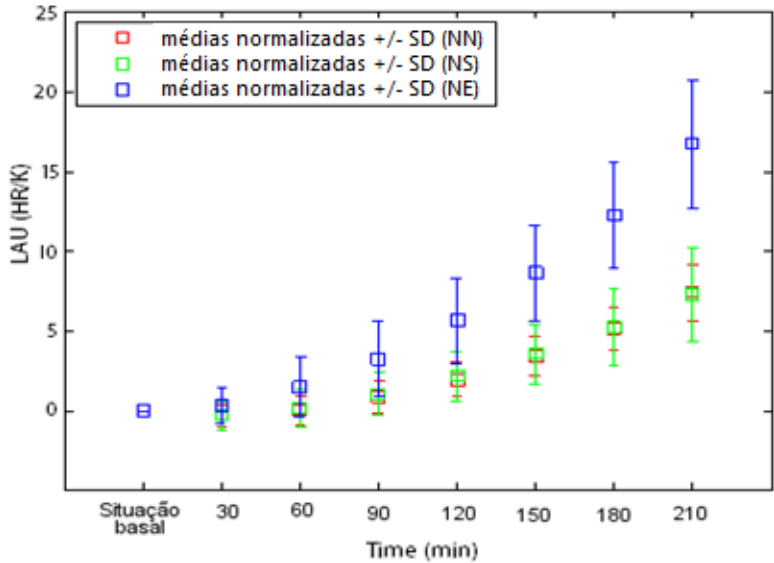


Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

4.5 PARÂMETRO LAU

Nesta parte do trabalho de pesquisa se faz uma análise da variância das relações matemáticas e geométricas que descrevem o parâmetro LAU, assim como também uma análise de discriminante destes para avaliar se consegue classificar os três tipos de neuropatias autômicas sob estudo: Não Neuropatia (NN), Neuropatia Subclínica (NS) e Neuropatia Estabelecida (NE). Na Figura 38 é mostrado o comportamento que teve o parâmetro LAU ao longo do tempo durante as infusões de adrenalina. A neuropatia estabelecida (linha azul) tem um comportamento diferente de não neuropatia e neuropatia subclínica. Além disso, a neuropatia subclínica (linha verde) apresenta uma maior variação com respeito a sua média ao longo do tempo em comparação com o desvio padrão da não neuropatia (linha vermelha).

Figura 38. Diferenças entre as condições de neuropatia.



Nota: NN=Não Neuropatia; NS=Neuropatia Subclínica; NE= Neuropatia Estabelecida.

4.5.1 Análise da Variância do Parâmetro LAU durante Infusão de Adrenalina

Os parâmetros *a*, *b*, *c*, *d*, *dy*, *R* e *Teta* (*θ*) definidos na seção 3.2.4 nas EQ (32, 36-38), foram analisados com o software SPSS da IBM, usando para a análise estatística a ANOVA com o teste post hoc de Bonferroni. A análise mostrou resultados estatisticamente significantes para os parâmetros *dy*, *R* e *Teta*, como é mostrado na Tabela 18.

Tabela 18: Dados estatísticos ANOVA dos parâmetros *dy*, *R* e *Teta*.
(continua)

Variável dependente	(I) Grupo	(J) Grupo	<i>p</i>
<i>dy</i>	Não Neuropatia	Neuropatia Subclínica	0,919
		Neuropatia Estabelecida	0,000*
	Neuropatia Subclínica	Não Neuropatia	0,919
		Neuropatia Estabelecida	0,000*
	Neuropatia Estabelecida	Não Neuropatia	0,000*
		Neuropatia Subclínica	0,000*

Tabela 18: Dados estatísticos ANOVA dos parâmetros dy , R e $Teta$.
(conclusão)

Variável dependente	(I) Grupo	(J) Grupo	p
R	Não Neuropatia	Neuropatia Subclínica	0,935
		Neuropatia Estabelecida	0,000*
	Neuropatia Subclínica	Não Neuropatia	0,935
		Neuropatia Estabelecida	0,000*
	Neuropatia Estabelecida	Não Neuropatia	0,000*
		Neuropatia Subclínica	0,000*
$Teta (\theta)$	Não Neuropatia	Neuropatia Subclínica	0,919
		Neuropatia Estabelecida	0,000*
	Neuropatia Subclínica	Não Neuropatia	0,919
		Neuropatia Estabelecida	0,000*
	Neuropatia Estabelecida	Não Neuropatia	0,000*
		Neuropatia Subclínica	0,000*

Nota: * A diferença de médias é significativa ao nível de $p \leq 0,05$.

Nas Figuras 39 e 40, pode-se observar o comportamento do parâmetro R e dos parâmetros a , c , dy e $Teta$, respectivamente nas diferentes condições de neuropatia em indivíduos diabéticos.

Figura 39: Comportamento do parâmetro R de LAU com respeito às condições de neuropatias dos indivíduos com diabetes.

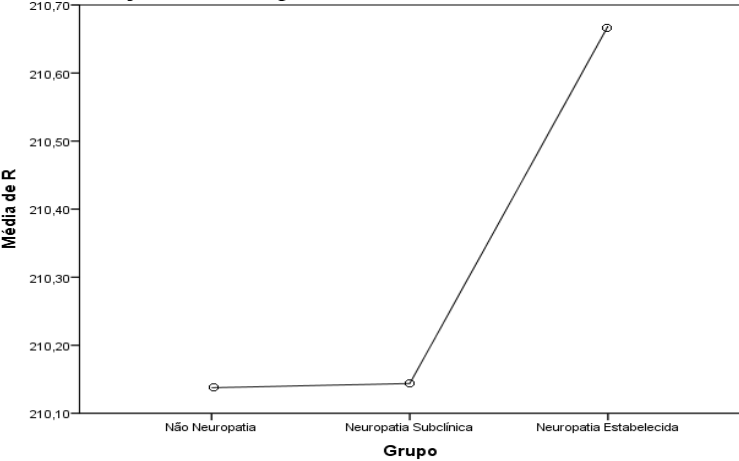
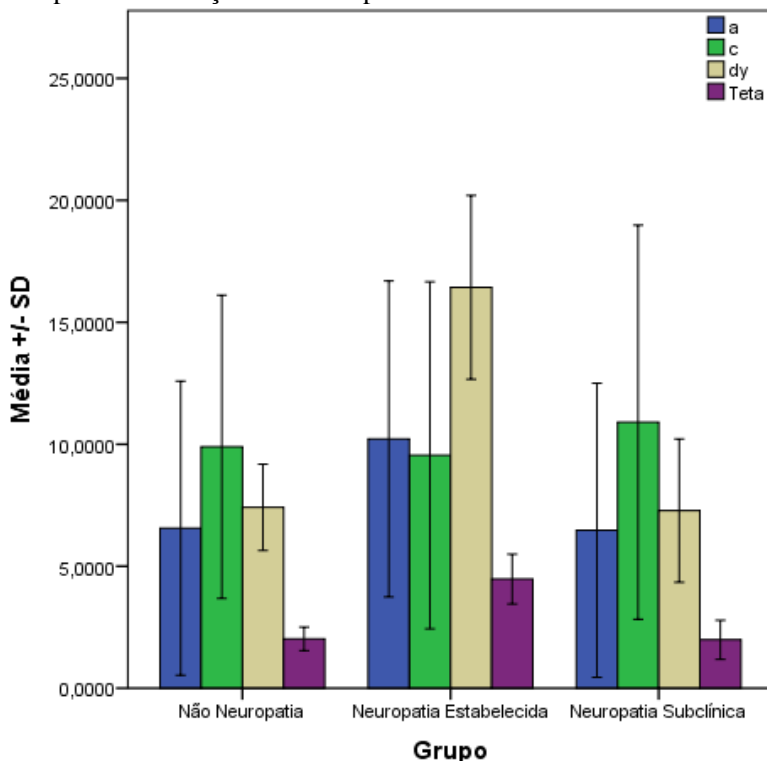


Figura 40: Comportamento dos parâmetros a , c , dy e $Teta$ de LAU com respeito às condições de neuropatias dos indivíduos com diabetes.



4.5.2 Análise de Discriminante do Parâmetro LAU durante Infusão de Adrenalina

Os parâmetros a , b , c , d , dy , R e $Teta(\theta)$ foram analisados com o software SPSS da IBM, usando para a análise de discriminante ANOVA com o teste post hoc de Bonferroni com o fim de classificar as diferentes condições de neuropatia nos indivíduos. Os parâmetros conseguiram classificar às 3 condições de neuropatia dos paciente com um acerto de 77,3% dos casos agrupados originais, e classificaram só o 50% dos casos agrupados mediante validação cruzada, como é mostrado na Tabela 19.

Tabela 19: Análise de discriminante das três condições de neuropatia.

Grupo		Membros do Grupo Previsto			TOTAL
		NN	NS	NE	
Original	NN	9	1	0	10
	NS	3	4	0	7
	NE	1	0	4	5
	NN	90%	10%	0%	100%
	NS	42,9%	57,1%	0%	100%
	NE	20%	0%	80%	100%
Validação cruzada	NN	5	4	1	10
	NS	5	2	0	7
	NE	0	1	4	5
	NN	50%	40%	10%	100%
	NS	71,4%	28,6%	0%	100%
	NE	0%	20%	80%	100%

Nota: NN=Não Neuropatia; NS=Neuropatia Subclínica;
NE= Neuropatia Estabelecida.

No entanto, os parâmetros anteriores conseguiram classificar das condições de não neuropatia e neuropatias (subclínica e estabelecida) dos paciente com um 77,3% dos casos agrupados originais, e classificaram 66,3% dos casos agrupados mediante validação cruzada, como é mostrado na Tabela 20.

Tabela 20: Análise de discriminante de Não Neuropatia com respeito a Neuropatias Subclínica e Estabelecida.

Grupo		Membros do Grupo Previsto		TOTAL
		SN	CN	
Original	SN	9	1	10
	CN	4	8	12
	SN	90%	10%	100%
	CN	33,3%	66,7%	100%
Validação cruzada	SN	8	2	10
	CN	6	6	12
	SN	80%	20%	100%
	CN	50%	50%	100%

Nota: SN= Sem Neuropatia; CN= Com Neuropatias.

Por outro lado, os parâmetros anteriores também conseguiram classificar as condições de não neuropatia e neuropatias (subclínica e estabelecida) dos paciente com acerto de 88,3% dos casos agrupados

originais, e classificaram 88,3% dos casos agrupados mediante validação cruzada, como é mostrado na Tabela 21.

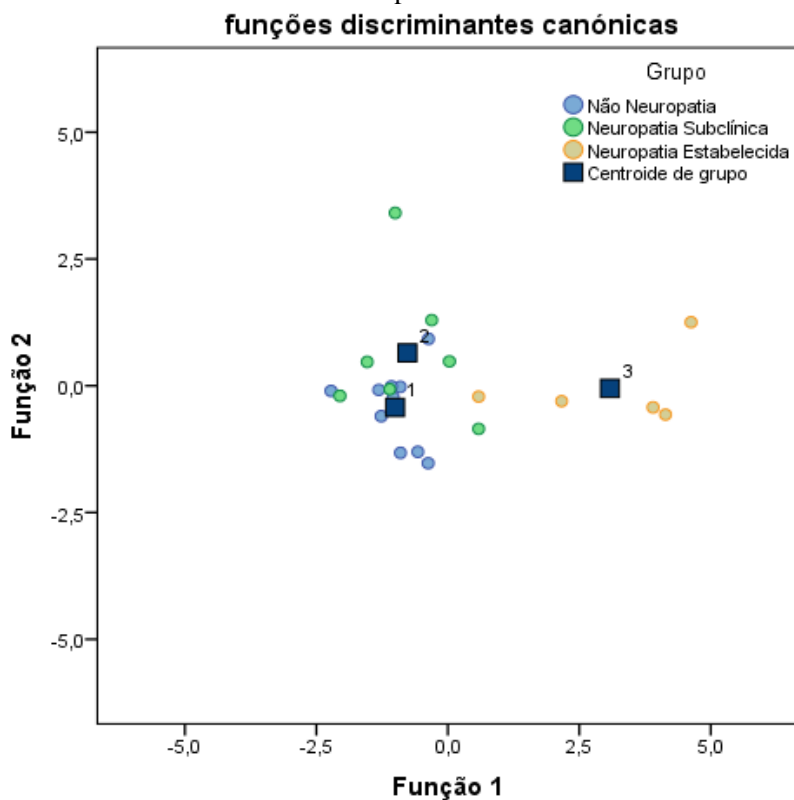
Tabela 21: Análise de discriminante de Neuropatia Subclínica com respeito a Neuropatia Estabelecida.

Grupo		Membros do Grupo Previsto		TOTAL
		NS	NE	
Original	NS	6	1	7
	NE	1	4	5
	NS	85,7%	14,3%	100%
	NE	20%	80%	100%
Validação cruzada	NS	6	1	7
	NE	1	4	5
	NS	85,7%	14,3%	100%
	NE	20%	80%	100%

Nota: NS=Neuropatia Subclínica; NE=Neuropatia Estabelecida.

Por último apresenta-se na Figura 41, um diagrama que mostra a dispersão e os centróides das três condições de neuropatias. Podemos observar como os centróides dos grupos de Não Neuropatia e o do grupo de Neuropatia Subclínica estão muito próximos; por outro lado eles estão distanciados do centróide da Neuropatia Estabelecida. A dispersão no grupo de Não Neuropatia é mais central em comparação aos dois grupos de Neuropatias (subclínica e estabelecida).

Figura 41. Gráfico de dispersão e centróides das condições de neuropatias.



5 DISCUSSÃO

O estudo e modelagem das três células cardíacas ventriculares: células do endocárdio, M e do epicárdio, bem como todos os fenômenos eletrofisiológicos internos envolvidos na definição das suas morfologias e as características básicas de cada um deles foram incluídos na modelagem e análise matemática. O modelo de células ventriculares cardíacas humanas consegue representar através do ECG transmural as diferentes alterações da onda T em situações de infusões de adrenalina, insulina ou inalação de salbutamol, que muitas vezes causam nos pacientes diabéticos uma diminuição considerável do potássio extracelular. As células M no desenvolvimento do modelo desempenham o papel mais importante no prolongamento da onda T devido à duração do potencial de ação (APD), o que corrobora com o que já vem sendo documentado e discutido na literatura científica em autores como: Antzelevitch, 2001; Tusscher, 2004; Nerbone & Kass, 2005; Bueno-Orovio, Cherry e Fenton, 2008.

A morfologia da repolarização ventricular ou onda T nos diferentes estudos de caso: infusão da adrenalina, clampeamento de glicose e inalação de salbutamol foi analisada a partir de todas as 12 derivações do ECG. A derivação bipolar II claramente representa as diferentes alterações ao longo dos três estudos de caso. É importante notar que, tanto no caso do estudo de inalação de salbutamol onde as mudanças na repolarização ventricular foram mínimas, a derivação II apresentou a sensibilidade suficiente para diferenciar as pequenas alterações na morfologia da onda T e o prolongamento do intervalo QT produzidos pelo efeito das diferentes doses de salbutamol nos indivíduos com diabetes tipo 1, mostrado e discutido previamente por Lee et al., 2005; Heller, 2008.

No estudo de caso de infusões de adrenalina foram analisadas as variáveis fisiológicas dos pacientes: frequência cardíaca (HR), glicose no sangue (BG), adrenalina e noradrenalina no sangue, potássio extracelular (K^+), pressão arterial sistólica (SBP) e pressão arterial diastólica (DBP), mostrando uma interessante relação matemática que alguns autores como Shimizu et al. (1995) descreveram qualitativamente entre a frequência cardíaca e o potássio extracelular. Uma análise matemática permitiram extrair uma relação entre a razão da taxa da frequência cardíaca e o potássio extracelular dos pacientes do estudo, definindo e gerando um novo parâmetro chamado LAU. A importância

deste parâmetro encontra-se em que, a partir deste parâmetro foi possível prever em diversas situações onde alguns dados de frequência cardíaca ou de potássio extracelular não tinham sido medidos ou se carecia de um valor preciso; do mesmo modo como uma extrapolação para situações em que existem limites éticos experimentalmente como uma diminuição extrema de potássio ou um aumento significativo na frequência cardíaca. Além disso, foi possível conhecer e classificar entre os diferentes estágios de neuropatia autonômica dos indivíduos em estudo com a análise de variáveis fisiológicas independente dos sinais ECG ou VCG, mostrando-se como uma opção excelente a considerar e ser estudado em estudos futuros sob as mesmas situações ou diferentes para avaliar a sua versatilidade com respeito a testes e análises existentes para avaliar as condições de neuropatias nos indivíduos com diabetes ou com parâmetros tais como o padrão ouro; intervalo QT.

Duas novas abordagens de modelos matemáticos "macros" para descrever todas as diferentes alterações na morfologia da onda T durante os estudos de caso foram desenvolvidos e definidos: Modelo de Soma de senos e Modelo de Séries de Fourier. Uma importante vantagem dos dois modelos desenvolvidos é que a diferença de outros modelos existentes para caracterizar a repolarização ventricular ou onda T tais como: tais como: Harumi, Burgess and Abildskov (1966), Xue & Reddy (1998), Badilini et al. (2008), Extramiana et al. (2010) e Toke (2010) que apresentam limitações dependendo as variações na morfologia da onda T. Os dois modelos desenvolvidos conseguem acompanhar e representar a morfologia da onda T sem importar quão abrupta seja a variação ou alteração da morfologia, representando todas as características do sinal tais como amplitude, frequência e fase.

Os modelos matemáticos de soma de Senos e séries de Fourier usados para descrever a repolarização ventricular, além de descrever as diferentes mudanças na morfologia da onda T durante os estudos de caso, geram parâmetros para diferenciar estatisticamente as diferentes situações ao longo do tempo. O modelo de séries de Fourier foi o melhor dos dois modelos, devido a sua sensibilidade em todos os estudos de caso e ao número reduzido de variáveis, permitindo que através de alguns parâmetros possamos representar características de alterações mínimas na repolarização ventricular, assim como alterações consideráveis como aquelas observadas durante a hipoglicemia.

No entanto, ambos os modelos ajudaram na definição e geração de novos parâmetros que mostraram comportamentos estatisticamente diferentes nos estudos de caso ao longo da situação no teste: infusão de adrenalina, clampeamento de glicose ou inalação de salbutamol no

tempo. O modelo de séries de Fourier foi o melhor dos dois modelos, porque o parâmetro de pico-a-RMS do Termo 11 [$a_1 \cos(wt) + b_1 \sin(wt)$] apresentou um excelente desempenho que permitiu conhecer e separar estatisticamente os diferentes intervalos de tempo em todos os estudos de caso, bem como o parâmetro $[w]$ do modelo de séries de Fourier nos estudos de caso de clampeamento de glicose e infusão de adrenalina, ajudando na detecção de situações. Notavelmente, o pequeno número de variáveis do modelo de séries de Fourier (12 variáveis) e sua grande capacidade de seguir e reproduzir as pequenas alterações no estudo de caso da inalação de salbutamol, assim como as mudanças bruscas de repolarização ventricular em casos de infusões de adrenalina e insulina. Esta nova abordagem poderia ser indicada para futuros estudos que envolva a análise da repolarização ventricular na avaliação de novas drogas, novos testes médicos e o monitoramento da repolarização ventricular durante a atividade física em indivíduos com diabetes com o fim de extrair parâmetros relevantes ou biomarcadores que ajudem na detecção e prevenção de complicações cardíaca futuras.

6 CONCLUSÕES

O parâmetro LAU é nova e ótima relação matemática muito simples que ajuda a separar e caracterizar as diferentes condições de neuropatia autonômica em pacientes diabéticos. Este parâmetro permite conhecer características do paciente sem necessidade de fazer processamento dos sinais VCG/ECG, devido a que só precisa da medição da frequência cardíaca e o potássio extracelular ao longo do tempo do estudo de caso.

A integração do modelo micro (transmural ECG), o parâmetro LAU e os modelos macros (soma de Senos ou série de Fourier) são realizados com sucesso, devido à possibilidade de simular situações onde os estudos clínicos e experimentais têm limitações éticas, obtendo uma idéia clara da resposta no ECG transmural, frequência cardíaca, potássio extracelular, e na morfologia da onda T. Esta interação micro-macro é importante porque nos permite saber como pequenas alterações em nível celular (micro) interagem e geram grandes mudanças na morfologia da onda T (macro), e para representar e acompanhar estas mudanças na morfologia através um modelo matemático para permitir uma melhor compreensão da repolarização ventricular durante condições que alteram a repolarização cardíaca, tais como: uso de fármacos, cardiopatias, hipoglicemia, entre outras.

6.1 TRABALHOS FUTUROS

No desenvolvimento deste trabalho de pesquisa surgiram algumas idéias para seguir com a linha de pesquisa e, assim os seguintes trabalhos futuros são sugeridos:

- ✓ Estudos experimentais em células ventriculares de animais para obter o ECG transmural medido, assim como o desenvolvimento de outros modelos matemáticos de células ventriculares de animais para comparar o desempenho e avaliar observações teóricas e práticas.
- ✓ Utilização de novas técnicas e análises matemáticas para ajuste de curva e análise de variáveis fisiológicas, bem como a utilização de outras técnicas para gerar o ECG transmural simulado.

- ✓ Estudos adicionais enfocando especificamente sobre as células M e suas características para uma melhor caracterização da repolarização ventricular.
- ✓ Análise das variáveis fisiológicas tais como a concentração de cálcio no sangue durante os diferentes intervalos de tempo dos estudos de casos que podem ajudar a desenvolver uma forma mais precisa e auxiliar na avaliação e estudo de diferentes cardiopatias (ANTZELEVITCH, 2001; 2007).
- ✓ Por último, mas não menos importante, a necessidade de gerar um banco de sinais VCG/ECG ao longo de outras situações e integrando mais variáveis fisiológicas, tornariam o modelo mais robusto e abrangente.

REFERÊNCIAS

ALGRA, A.; TIJSEN, JG.; ROELANDT J.R.; POOL, J.; LUBSEN J. **QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest.** Department of Cardiology, Erasmus University Rotterdam. *Circulation* 83:1888-1894. Rotterdam, 1991.

ANTZELEVITCH, C. **Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells.** *European Heart Journal Supplements*. v. 3. p. 2-16, 2001.

_____. **Transmural dispersion of repolarization and the T wave.** *Cardiovascular research*. v. 50. p. 426-431, 2001.

_____. **Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. p. 1-31, 2007.

BADILINI, F.; VAGLIO, M.; DUBOIS, R.; ROUSSEL, P.; SARAPA, N.; DENJOY, I.; EXTRAMIANA, F.; MAISON-BLANCHE, P. **Automatic analysis of cardiac repolarization morphology using Gaussian mesa function modeling.** *Journal of Electrocardiology* 41 (2008) 588–594.

BARÓ, J.; ALEMANY, R. **Estadística II.** Ed. Fundació per a la Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona, 2000.

BRASIL. Ministério da saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil.** 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha_plano.pdf. Acessado em 2 de Novembro de 2011.

_____. Ministério da saúde. **Cadernos de atenção básica: Diabetes Mellitus.** Brasília, 2006.

BUENO-OROVIO, A.; CHERRY, E.M.; FENTON, F.H. **Minimal model for human ventricular action potentials in tissue.** *J Theor Biol*, v. 253, n. 3, p. 544-560, 2008.

CLIFFORD, G.D., AZUAJE, F., MCSHARRY, P.; **Advanced methods and tools for ECG data analysis**. Engineering in medicine & Biology. Boston: Artech House, 2006.

CRYER, P.E. **Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II Diabetes**. Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Washington University School of Medicine. *Diabetologia* 45:937-948, 2002.

ECKERT, B.; AGARDH, C.D. **Hypoglycaemia leads to an increased QT interval in normal men**. *Clin Physiol*, v. 18, n. 6, p.570-575, 1998.

EXTRAMIANA, F.; DUBOIS, R.; VAGLIO, M.; ROUSSEL, P.; DREYFUS, G.; BADILINI, F.; LEENHARDT, A.; MAISON-BLANCHE, P. **The time course of new T-wave ECG descriptors following single- and- double dose administration of sotatol in healthy subjects**. *Annals Of Noninvasive Electrocardiology*. v. 15. n. 1, p. 26-35, 2010.

FÉRAILLE, E.; DOUCET, A. **Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control**. *Physiol Rev*, v. 81, n. 1. p. 345-418, 2001.

GARCIA, E.V. **Processamento de sinais usando wavelets para caracterização da repolarização ventricular durante hipoglicemia**. Universidade Federal de Santa Catarina. Tese de doutorado. Florianópolis, 2005.

GASPERINI, F.; LAMBERTI, C.; FERRERO, J.M. **Adaptation of an Action Potential Minimal Model to Acute Ischemia**. *Computers in Cardiology*, p. 73-76, 2009.

GUYTON, A.C., HALL, J.E. **Textbook of Medical Physiology**, Philadelphia: Saunders, 2000.

HARUMI, K.; BURGESS, M.J.; ABILDSKOV, J.A. **A theoretic model of T Wave**. *Circulation: American Heart Association*. v. 34. p. 657-668, 1966.

HAVERKAMP, W., BREITHARDT, G., CAMM, A.J., JANSE, M.J., ROSEN, M.R., ANTZELEVITCH, C., ESCANDE, D., FRANZ, M., MALIK, M., MOSS, A., SHAH, R., et al., **The Potential for QT Prolongation and Pro-Arrhythmia by Non-Anti-Arrhythmic Drugs: Clinical and Regulatory Implications.** Conference of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res, 2000, 47 (2): 219-33.

HE, B. **Modeling and Imaging of Bioelectric Activity: Principles and applications.** New York: Kluwer Academic/Plenum publishers, 2004.

HELLER, S.R. **Sudden death and hypoglycaemia. Diabetic Hypoglycaemia.** v. 1, n. 2. p 2-7, 2008.

HOBSON, E.W. **The theory of spherical and ellipsoidal harmonics,** Chelsea: The university press, 1955.

IEEE STANDARDS. **181 IEEE Standard on transitions, pulses, and related waveforms.** New YORK, 2003.

NERBONNE, J. M.; KASS, R. S. **Molecular Physiology of Cardiac Repolarization.** Department of Molecular Biology and Pharmacology, Washington University Medical School, Washington, 2005.

KENNEY, J.F.; KEEPING, E.S. **Linear Regression and Correlation.** Ch. 15 in Mathematics of Statistics, Pt. 1, 3rd ed. Princeton, NJ: Van Nostrand, pp. 252-285, 1962.

LEE, S.P.; HARRIS, N.D.; ROBINSON, R.T.; DAVIES, C.; IRELAND, R.; MACDONALD, I.A.; HELLER, S.R. **Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes.** Diabetologia, v. 48, n. 7, p. 1269–1272, 2005.

MACFARLANE, P.W., VEITCH-LAWRIE, T.D.V.; **The normal electrocardiogram and vectorcardiogram.** Comprehensive Electrocardiology, Pergamon Press, New York, pp.407-457, 1989.

MAEDER, M., NEUHOLD, Y-M.; **Practical Data Analysis in Chemistry.** Data handling in science and technology. Amsterdam: Elsevier, 2007.

MALIK, M., CAMM, A. J. **Evaluation of Drug-Induced QT Interval Prolongation: Implications for Drug Approval and Labeling.** *Drug Saf.* 2001, 24 (5): 323-51.

MALMIVUO, J., PLONSEY, R. **Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields.** New York: Oxford University Press, 1995.

MARK, R.G., **Quantitative Physiology: Organ Transport Systems.** Departments of Electrical Engineering, Mechanical Engineering and the Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, 2004.

MARQUES, J.L., GEORGE, E., PEACEY, S.R., HARRIS, N.D., MACDONALD, I.A., COCHRANE, T., HELLER, S.R. **Altered Ventricular Repolarization During Hypoglycaemia in Patients with Diabetes.** *John Wiley & Sons, Ltd. Diabetic medicine*; v. 14, p. 648–654, 1997.

NORDIN, C. **The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence.** *Diabetologia*, v. 53, n. 8, p. 1552-1561, 2010.

OLIVER, R.A.; KRASSOWSKA, W. **Reproducing cardiac restitution properties using the Fenton-Karma membrane model.** *Annals of biomedical engineering*, v. 30, n. 7, p. 907-911, 2005.

PERDOMO, O.J.; ROBINSON, E.J.; SUZUKI, D.O.H.; HELLER, S.R.; MARQUES, J.L. **Morphological Analysis of T-wave in Vectorcardiographic Leads System by a Bi-Gaussian Approach in Patients under Effect of Salbutamol.** 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Boston (USA), 2012.

PRESS, W.H., TEUKOLSKY, S.A., VETTERLING, W.T., FLANNERY, B.P.; **Numerical Recipes: The art of scientific computing.** 3. ed. USA: Cambridge University Press, 2007.

PRIEBE, L.; BEUCKELMANN, D.J. **Simulation study of cellular electric properties in heart failure.** *Circ Res.* v. 82, n. 11, p. 1206-23, 1998.

RAYLEIGH, J.W.S.; LINDSAY, R.B. **The theory of sound.** v. 1. Courier Dover, 1945.

ROBINSON, R.T., HARRIS, N.D., IRELAND, R.H., LEE, S., NEWMAN, C., HELLER, S.R. **Mechanisms of Abnormal Cardiac Repolarization During Insulin-Induced Hypoglycemia.** American Diabetes Association. Diabetes, v. 52, 2003.

SHERIDAN, P.J.; MARQUES, J.L.; NEWMAN, C.M.; HELLER, S.R.; CLAYTON, R.H. **Electrophysiology and Repolarization rate-dependt measures of repolarization predict inducibility of ventricular arrhythmias.** Europe Society of cardiology 12, 553-560, 2010.

SHIMIZU, W.; OHE, T.; KURITA, T.; KAWADE, M.; ARAKAKI, Y.; AIHARA, N.; KAMAKURA, S.; KAMIYA, T.; SHIMOMURA, K. **Effects of verapamil and propranolol on early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome.** J Am Coll Cardiol, v. 26, n. 5, p. 1299–1309, 1995.

SIGG, D.C., LAIZZO, P.A., XIAO, Y.F., HE B. **Cardiac Electrophysiology Methods and Models.** New York: Springer, 2010.

SPIEGEL, M. R. **Correlation Theory.** Ch. 14 in Theory and Problems of Probability and Statistics, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, pp. 294-323, 1992.

SILVERTHORN, D.U., **Human Physiology: An integrated approach.** University of Texas, Austin, 2007.

TOKE, F.C. **Changes in cardiac repolarization during hypoglicaemia in types 1 diabetes.** Departament of Health Science and Technology. Aalborg University, 2010.

TUSSCHER, K.H.W.J. **Spiral wave dynamics and ventricular arrhythmias.** Department of Theoretical and Bioinformatics at University of Utrecht, 2004.

TUSSCHER, K.H.W.J.; PANFILOV, A.V. **Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under**

normal and pathological conditions. Physics in medicine and biology. v. 51, 2006.

UFF. UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. **Sistema cardiovascular: Eventos mecânicos do ciclo cardíaco.** Fisiologia Médica, 2012.

WEBSTER, J. G.; **Encyclopedia of medical devices and instrumentation.** 2. ed. USA: Wiley-interscience. v. 6.

WEYL, H. **Harmonics on homogeneous manifolds.** Ann. of Math, v. 35. n. 3. p. 486-499, 1934.

WHO. World Health Organization. **Diabetes Programme.** 2011. Disponível em: www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en . Acessado em 2 de Novembro de 2011.

_____. World Health Organization. **Diabetes Action Now.** 2011. Disponível em: www.who.int/diabetes/BOOKLET_HTML/en/index.html. Acessado em 2 de novembro de 2011.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A., SICREE, R.; KING, H. **Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030.** Diabetes Care, v. 27, n. 5, p. 1047–53, 2004.

XUE, Q.; REDDY, S. **A theoretic model of the T-wave.** Electrocardiol. v. 30. pp.181-186, 1998.